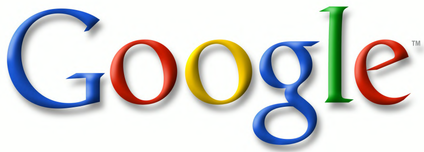
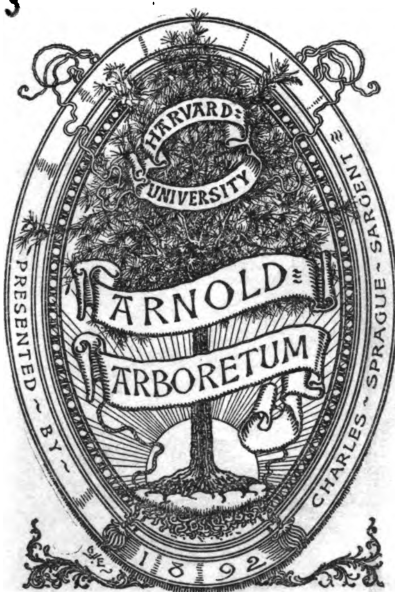




Les quinquinas, histoire naturelle, chimie et pharmacologie

Léon Prunier


HARVARD
UNIVERSITY
ARNOLD
ARBORETUM
PRESENTED ~ BY ~
CHARLES ~ SPRAGUE ~ SARGENT
1892

Hommage de l'auteur
L. Prunier

LES QUINQUINAS

HISTOIRE NATURELLE
CHIMIE ET PHARMACOLOGIE

PAR

L. PRUNIER

Chargé de cours à l'École supérieure de pharmacie de Paris
Pharmacien en chef de l'hôpital du Midi

AVEC FIGURES INTERCALÉES DANS LE TEXTE

EXTRAIT
DU
NOUVEAU DICTIONNAIRE DE MÉDECINE ET DE CHIRURGIE PRATIQUES

PARIS
LIBRAIRIE J. B. BAILLIÈRE & FILS
Rue Hautefeuille, 19, près le boulevard Saint-Germain

1881

LES

QUINQUINAS

3943. — PARIS, IMPRIMERIE A. LAHURE
9, rue de Fleurus

LES
QUINQUINAS

HISTOIRE NATURELLE

CHIMIE ET PHARMACOLOGIE

PAR

L. PRUNIER

Chargé de cours à l'École supérieure de pharmacie de Paris

Pharmacien en chef de l'hôpital du Midi

AVEC FIGURES INTERCALÉES DANS LE TEXTE

EXTRAIT

DU

NOUVEAU DICTIONNAIRE DE MÉDECINE ET DE CHIRURGIE PRATIQUES

PARIS

LIBRAIRIE J. B. BAILLIÈRE & FILS

Rue Hautefeuille, 19, près le boulevard Saint-Germain

1881

QUINQUINAS. — Syn. : *Kina-kina.* — Anglais : *Kina-bark.* — All. : *Chinarinde.*

L'histoire des quinquinas et de leurs alcaloïdes occupe, il y a déjà longtemps, une si large place, qu'une science tout entière a pris pour objet cette importante étude.

Encore faut-il remarquer que la *Quinologie*, c'est ainsi qu'on la nomme, n'envisage guère la question qu'au point de vue de l'Histoire naturelle et de la Pharmacologie. Ce qui n'empêche pas qu'en se bornant aux travaux publiés depuis un siècle seulement elle soit richement pourvue de traités didactiques, d'ouvrages spéciaux et de documents de toute sorte, ainsi que l'historique le fera pressentir.

Le précis qui va suivre n'a nulle prétention de reproduire tous les aspects divers d'un aussi vaste ensemble. Mais la quinologie, comme les autres sciences d'ailleurs, procède par étapes successives, et telle est la portée de l'évolution qu'elle accomplit de nos jours que ses conséquences, on peut le dire sans exagération, ne tarderont pas à renouveler la question tout entière.

C'est à ce point de vue que nous nous placerons pour résumer simplement l'état actuel de la science, en insistant de préférence sur les travaux les plus récents, tels qu'on les trouve exposés dans les publications désormais classiques de Weddell et G. Planchon en France, de Howard en Angleterre, de Vrij en Hollande, etc., etc.

Histoire naturelle. — On désigne sous le nom de quinquinas les écorces de différents arbres appartenant à la famille des Rubiacées et dont l'ensemble constitue le genre *Cinchona* L.

Historique. — Le quinquina est connu de temps immémorial au Pérou et dans les contrées limitrophes de l'Amérique du Sud. Son nom, dont l'étymologie est empruntée à la langue du pays, indique bien que les naturels lui accordaient une importance exceptionnelle, mais, chose singulière, il n'est pas certain que ce soit comme fébrifuge qu'on l'ait d'abord administré dans la période qui a précédé l'invasion espagnole. En tout cas, les Péruviens aborigènes considèrent, à l'heure actuelle, le quinquina comme une substance dangereuse, et les relations de Humboldt, Poppig, Spruce et autres voyageurs, établissent qu'à Huanuco, par exemple, le préjugé populaire s'oppose à l'emploi du quinquina contre la fièvre. Et, quand on rapproche de ce fait la ténacité bien connue des Péruviens à conserver leurs coutumes, il devient vraisemblable que c'est depuis la conquête espagnole qu'on a fait la découverte des propriétés fébrifuges du quinquina.

On sait que le Pérou a été soumis par Pizarre dans la seconde moitié du seizième siècle, et c'est au commencement du dix-septième qu'on voit apparaître les premières guérisons authentiques de la fièvre au moyen du quinquina. La première observation indiscutable a eu lieu vers 1630. Les uns disent que ce fut un Jésuite, d'autres le corrégidor de la ville de Loxa, qui éprouva les effets bienfaisants de cette écorce célèbre. En tout cas ce corrégidor, don Juan Lopez de Cannizares, ayant appris, huit

ans après, que la comtesse del Cinchon, femme du vice-roi du Pérou, souffrait cruellement des fièvres, expédia au médecin qui la soignait un paquet de la poudre précieuse dont il avait vérifié par lui-même l'efficacité. La comtesse fut en effet guérie et, dans l'effusion de sa reconnaissance, propagea autour d'elle cette médication déjà fameuse. A partir de ce moment la réputation du quinquina était faite, et c'est sous le nom de *poudre de la Comtesse* qu'il fit son entrée en Europe.

Dès 1639 on l'expérimenta en Espagne, puis en Italie, puis en Belgique. Bientôt les Jésuites s'en emparent et la distribuent autour d'eux sous le nom de *poudre des Jésuites*. En 1651, elle était connue à Rome sous le nom d'écorce du Pérou et d'un usage assez fréquent.

De Belgique elle passa en Angleterre où elle opéra un grand nombre de guérisons vers l'année 1660, marquée par une épidémie de fièvre rémittente. C'était donc chose acquise empiriquement, mais on ignorait toujours la nature et la provenance de l'agent nouveau dont la thérapeutique venait de s'enrichir.

Parmi ceux qui, à cette époque, préconisèrent avec le plus de succès le quinquina comme fébrifuge, on doit nommer Talbot (ou Talbor), célèbre médecin anglais qui guérit en 1679 le roi Charles II au moyen de son remède secret. La même année on voit Talbot visiter la France et l'Espagne, où il traita avec succès nombre de personnages marquants et parmi eux le Dauphin de France. Cette cure éclatante détermina Louis XIV à acheter le secret de Talbot, et peu de temps après, par ordre du roi, son chirurgien, Nicolas de Blégny, publia la méthode et le mode d'emploi de la nouvelle substance.

C'était en 1682. On ignorait toujours l'arbre qui fournissait la précieuse écorce du Pérou.

En 1736, l'Académie des sciences envoya une commission d'astronomes chargés de mesurer un degré du méridien aux environs de l'Équateur. La Condamine s'installa donc près de Quito avec Godin et Bouguer et utilisa les loisirs dont il disposait à la recherche de l'arbre qui produisait l'*écorce du Pérou*. C'est en février 1737 qu'il fut assez heureux pour recueillir, près de Loxa, des échantillons du végétal qui porte aujourd'hui pour cette raison le nom de *Cinchona Condaminea*.

En 1738, La Condamine envoya le résumé de ses observations à l'Académie, qui l'inséra dans le recueil de ses travaux.

La voie était ouverte. Les botanistes s'emparèrent de la question, et parmi eux nous trouvons d'abord Joseph de Jussieu, qui représentait l'histoire naturelle dans la mission française dont faisait partie La Condamine.

Ce botaniste découvrit en 1736 un second quinquina, toujours dans la Cordillère qui avoisine Loxa. C'est celui qu'on appelle aujourd'hui le *Cinchona pubescens*.

En 1742, la question était assez avancée déjà pour que Linné pût établir le genre *Cinchona* et donner ultérieurement la description d'un certain nombre d'espèces parmi lesquelles nous mentionnerons le *Cinchona officinalis*.

A partir de ce moment, l'histoire des quinquinas reçoit de nombreux développements, dus principalement aux travaux des botanistes espagnols.

Mutis, dans la Nouvelle-Grenade, et dans le Pérou, Ruiz et Pavon, commencèrent l'étude de la flore de ces contrées et spécialement des quinquinas.

Leurs travaux, et ceux de leurs élèves, ont accumulé sur ce point un nombre considérable de renseignements aussi précieux que variés. Malheureusement la majeure partie des découvertes de ces savants demeura enfouie dans les archives du gouvernement espagnol, et c'est seulement dans ces temps derniers que les travaux de l'école de Mutis ont été publiés au complet par Markham (1867) et Triana (1870), tandis que Howard rendait le même service à la *Nouvelle quinologie* de Ruiz et Pavon.

Ces dernières particularités touchent, comme on voit, à l'époque actuelle, mais il va sans dire que, depuis Mutis jusqu'à nos jours, de nombreux explorateurs ont parcouru la Cordillière des Andes, qui a été fouillée en tous sens par les quinologistes de toutes les nations européennes.

Parmi ces nombreux voyageurs il convient de citer les noms de Humboldt et Bonpland, au commencement de ce siècle; celui de Delondre, mais surtout celui de Weddell. Ce dernier a publié, en 1849, une *Histoire des quinquinas* qui fait époque dans la question.

L'œuvre de Weddell, en effet, nous montre que, non content d'avoir, comme explorateur, étudié et décrit le premier les quinquinas de la Bolivie, et, en première ligne, le *Cinchona calisaya*, le savant français a ouvert la voie dans les deux principales directions qui ont conduit à renouveler la quinologie par l'étude microscopique des écorces d'une part, et de l'autre par des essais d'acclimatation et de culture, dont les résultats, à l'heure actuelle, modifient de fond en comble le commerce de cette denrée, dont la production, désormais assurée, menace d'être enlevée à l'Amérique méridionale pour passer entre les mains des nations européennes qui ont su acclimater les quinquinas dans leurs colonies.

Espèces principales. — Les différents cinchonas se ressemblent tellement, au point de vue botanique, que la délimitation des espèces est assez délicate, et le nombre de ces espèces encore indécis.

En 1870, Weddell (*Ann. des sc. nat.*) en admettait trente-trois, et après lui Hooker, en 1873, en portait le nombre à trente-six.

Les *Cinchona* sont des arbres généralement élevés, quand ils ont acquis tout leur développement, et toujours verts. Leur tronc peut offrir un diamètre qui va jusqu'a 60 centimètres environ, la hauteur varie de 10 à 40 mètres et même davantage.

Les feuilles, munies d'un pétiole volumineux, présentent une nervure médiane très accusée qui supporte une nervation très fine. Dans certaines espèces on trouve, à la face inférieure, de petites fossettes ou *scrobicules*, à l'aisselle des nervures secondaires. Ces fossettes, qui

sécrètent d'ordinaire un liquide astringent, sont parfois remplacées par une touffe de poils. Le bord est entier, et la feuille des jeunes quinquinas souvent nuancée de pourpre à la face inférieure. Il en est de même dans le pétiole lui-même qui se colore en rouge ou jaune orangé.

Les caractères principaux du genre *Cinchona* sont les suivants : feuilles opposées, stipules caduques ; calice à cinq dents ; corolle tubuleuse à cinq lobes frangés, la couleur en est blanche, rose ou rouge, et l'odeur agréable. L'ovaire est biloculaire, et le fruit capsulaire se divise en deux valves, *à partir de la base*, le sommet restant réuni par le calyce épaissi.

Les graines, assez nombreuses, sont aplaties et marquées d'une membrane irrégulièrement découpée.

Les écorces que l'on trouve dans le commerce sont produites par une douzaine, ou un peu plus, d'espèces différentes ; mais plusieurs de ces sortes commerciales n'ont d'autre emploi que la fabrication du sulfate de quinine. Elles n'entrent donc pas directement, c'est-à-dire sous forme d'écorces, dans la thérapeutique ou l'usage pharmaceutique.

Les *Cinchona officinalis*, *calisaya* et *succirubra*, sont trois espèces types autour desquelles se groupent les trois grandes sortes de quinquinas connus sous les noms de *quinquina gris*, *q. jaune* et *q. rouge*.

Il est bon, toutefois, de noter que, dans bien des cas, les quinquinas gris sont fournis par les petites branches des arbres sur lesquels on a récolté les quinquinas jaune ou rouge (Weddell).

Cinchona officinalis L. (fig. 20, 21, 22). — Arbre élevé, feuilles ovales ou lancéolées ; la face supérieure est lisse, la face inférieure présente des scrobicules. Les fleurs sont petites, pubescentes, disposées en

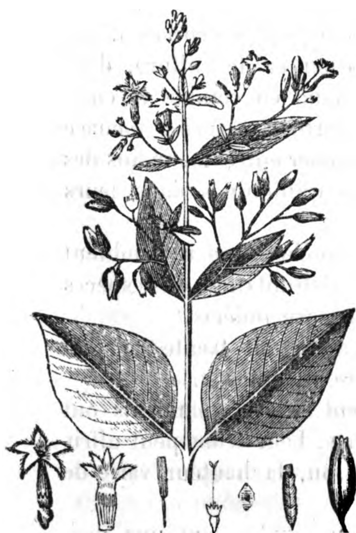


Fig. 20. — *Cinchona officinalis Uritusinga.*



Fig. 21. — *Cinchona officinalis Bonplandiana.*

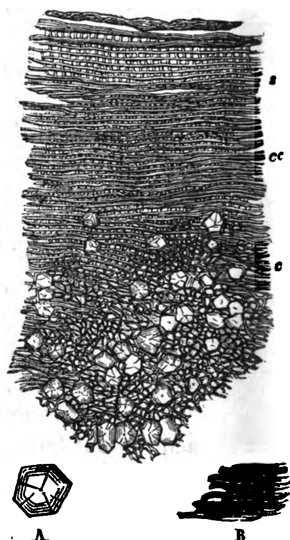


Fig. 22. — Quinquina Huanuco *.

* *s*, suber. *cc*, couche herbacée. *cl*, couche libérienne. A, fibre très-grossie. B, portion de couche herbacée très-grossie (Cauvet, *Histoire naturelle médicale*, t. II, fig. 802).

particules courtes. Les fruits sont des capsules oblongues de 1 à 2 centimètres de longueur.

Il y en a plusieurs variétés dont les principales sont (Weddell) : α. *Uritusinga* ; β. *Condaminea* ; δ. *Bonplandiana*.

Le *C. offinalis* est originaire de l'Équateur et du Pérou.

A côté de cette espèce importante il faut placer le *C. pitayensis* et quelques autres.

Cinchona calisaya Wedd. (fig. 23 et 24). — Grand arbre dont le feuillage domine toujours les arbres environnants; la feuille a de 7 à 15 centimètres de long. Les fleurs sont roses et disposées en fascicules pyramidales. Les capsules, longues, comme les fleurs, de un centimètre et quart environ, ont une forme ovale.

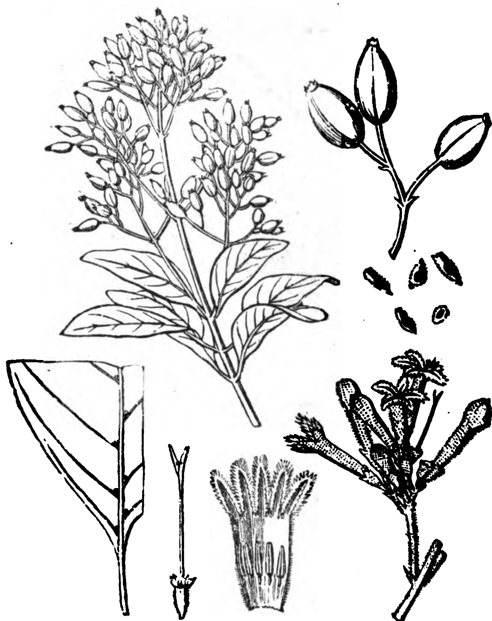


Fig. 23. — Cinchona calisaya.

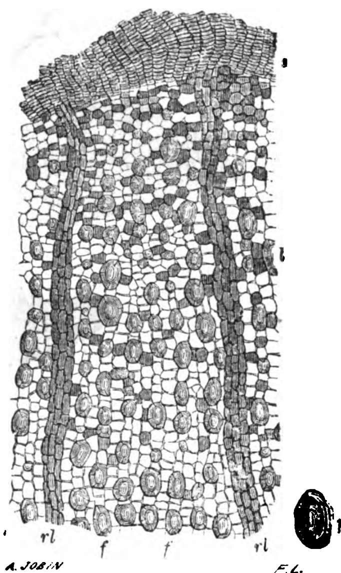


Fig. 24. — Coupe transversale du Quinquina calisaya plat *.

Cette espèce, originaire de la Bolivie, a été découverte en 1847 par Weddell. C'est l'une des plus importantes, et depuis plus d'un siècle elle fournissait la majeure partie du quinquina jaune.

Il y a aussi plusieurs variétés. — Nous verrons notamment que le *C. calisaya Ledgeriana*, acclimaté aux Indes hollandaises et anglaises, fournit des écorces d'une richesse en quinine tout à fait exceptionnelle.

Le mot *calisaya* paraît venir de deux mots péruviens qui signifient sorte rouge, et serait appliqué dans le pays à l'espèce en question à cause de la coloration rouge que présentent parfois ses feuilles (Weddell).

* *s*, suber. *l*, liber. *rl*, rayons médullaires. *f,f*, fibres. *f'*, fibres grossie (Cauvet, *Histoire naturelle médicale*, t. II).

Cinchona succirubra Pavon (fig. 25 et 26). — Bel arbre à feuilles larges qui atteignent jusqu'à trente centimètres de long.



Fig. 25. — Cinchona succirubra.

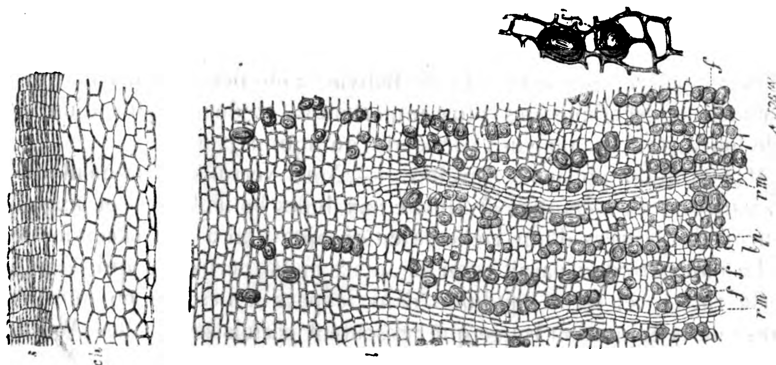


Fig. 26. — Quiquina rouge verruqueux *.

* *s*, suber. *ch*, couche herbacée. *l*, liber. *rm*, *rm*, rayons médullaires. *f*,*f*,*f*, fibres. *lp*, parenchyme bérien. *f*, fibres plus grossies Cauvet, *Histoire naturelle médicale*, t. II).

Fleurs roses ou rouges.

Fruit capsulaire oblong, de deux à trois centimètres de longueur.

Originaire des Andes voisines du Chimborazo.

C'est lui qui fournit le véritable quinquina rouge.

Pour les autres espèces, on les trouvera simplement mentionnées (page 319) dans le tableau qui indique à la fois les sortes commerciales avec les pays d'origine et la teneur en alcaloïdes.

Distribution géographique. — Les quinquinas, avons-nous dit, sont originaires de l'Amérique du Sud, où ils occupent une zone limitée d'une manière tout à fait remarquable. On les rencontre sur les flancs des Cordillères des Andes, et presque toujours sur le versant oriental. Sur une carte de l'Amérique du Sud rien n'est plus facile que de tracer les limites de la zone des quinquinas, dont la configuration apparaît alors avec la plus grande netteté. C'est une sorte de croissant dont la concavité est tournée vers le Brésil et semble circonscrire assez exactement les sources du fleuve des Amazones et de ses nombreux affluents.

Cette courbe, dont le milieu est sensiblement occupé par la ville de Loxa, s'étend du 10e degré de latitude nord au 20° environ de latitude sud. La longueur est donc de 7 à 800 lieues.

En y regardant de plus près, cette longue bande est interrompue à plusieurs endroits et forme un certain nombre de tronçons qui traversent successivement le Pérou, la Bolivie, l'Équateur, la Nouvelle-Grenade et enfin le Vénézuela où les contreforts, en s'abaissant, arrêtent le développement du quinquina et circonscrivent la zone.

Car la limite en hauteur n'est pas moins remarquable que dans le sens de la longueur et de la largeur. Il semble même que c'est de là que part la délimitation véritable. Les quinquinas en effet ne prospèrent dans la zone équatoriale qu'à une altitude comprise entre 1600 et 1400 mètres en moyenne (Weddell); mais la distance à l'équateur élève ou abaisse sensiblement les chiffres, en sorte qu'aux environs de la ligne la limite supérieure atteint 3405 mètres (Karsten), tandis que la limite inférieure, aux extrémités du croissant dont nous avons parlé, peut s'abaisser à 1200 mètres et même moins, puisque le *Cinchona succirubra* a été rencontré à 700 ou 800 mètres seulement.

Il est facile de saisir dès lors l'influence du climat. Celle de la température et des agents atmosphériques ne se précise pas d'une manière aussi nette. On admet que la moyenne thermique la plus favorable est comprise entre 12° et 20°. Et à ce propos il est bon de remarquer que ce n'est pas quand la végétation est la plus luxuriante que l'on rencontre le maximum en alcaloïdes. Nous reviendrons sur ce point en examinant les conditions favorables à l'acclimatation et à la culture des quinquinas (Voyez page 323).

Récolte. — Le commerce des quinquinas constitue, comme on sait, l'une des principales richesses des États de l'Amérique du Sud. La récolte en est très pénible et l'exploitation des forêts a lieu de la manière la plus barbare.

Nous devons à Weddell des détails circonstanciés sur la méthode employée dans les pays d'origine. Des compagnies, formées à cet effet, engagent des indigènes qui prennent dès lors le nom de *cascarilleros* (en espagnol, *cascara* signifie écorce). Plusieurs escouades de ces hommes sont réunies sous la direction d'un majordome qui s'établit dans la forêt qu'il s'agit d'exploiter et centralise leurs opérations.

Les quinquinas vivent rarement en groupe, on les rencontre isolés au sein des forêts vierges et leur recherche seule est déjà entourée de nombreuses difficultés.

Quand le cascarillero est parvenu au pied de l'arbre, il commence par le débarrasser des lianes et plantes grimpantes sous lesquelles le tronc est devenu comme invisible, puis il le coupe aussi près que possible de la racine et procède à la décortication.

Un battage préalable enlève les couches externes regardées comme inutiles; puis des incisions longitudinales et transversales, poussées jusqu'aux couches ligneuses du tronc et des grosses branches, circonscrivent des sortes de rectangles ou de planchettes d'écorce qu'on sépare des couches profondes en suivant à peu près la zone génératrice.

La même opération se poursuit également sur les petites branches, seulement on ne se préoccupe pas d'enlever le périderme.

Vient ensuite le séchage, opération importante, de laquelle dépend en grande partie la qualité du produit.

Les grosses écorces devant rester plates, on les sèche au soleil en les déposant en carrés croisés comme les planches dans les chantiers. On construit ainsi des espèces de piles qu'on charge de corps pesants pour aplatir les écorces, et que l'on défait et reconstruit, afin de retourner plusieurs fois ces dernières dans le courant de la dessiccation. On obtient ainsi les écorces en *plancha*, ou en *tabla*. Quant aux écorces des jeunes branches, elles sont en cylindres, désignées sous le nom de *canutos* ou *canutillos;* ces cylindres creux résultent de la simple dessiccation de l'écorce mince abandonnée au soleil.

Le cascarillero apporte alors sa récolte au majordome, qui procède au triage et répartit le produit en ballots, qui sont expédiés dans les dépôts voisins. Là se fait l'emballage en caisses, ou plus souvent en *serons* ou *surons*, c'est-à-dire dans des peaux fraîches de bœuf, réunies et cousues par des lanières de cuir. Ces surons sont fortement serrés par la dessiccation ultérieure du cuir. C'est dans cet état que les ports d'embarquement les expédient en Europe.

Pour donner une idée de l'importance commerciale des écorces de quinquina, nous emprunterons à l'*Annual Statement of the Trade* le chiffre auquel s'est élevée l'importation du quinquina dans le Royaume-Uni seulement.

Le chiffre officiel est de 28 451 quintaux pour les écorces venues d'Amérique pendant l'année 1872.

Description des écorces. — *Caractères extérieurs*. — L'aspect du

quinquina varie beaucoup. Nous ne parlons pas, bien entendu, des écorces fraîches qui n'arrivent pas dans le commerce, mais il est facile de voir au premier abord que les sortes commerciales diffèrent de couleur, d'odeur et de saveur, non moins que par la cassure et la structure anatomique.

Dans tous les cas on constate une amertume très-marquée, plus ou moins dégagée d'astringence.

L'ancienne division en quinquinas gris, jaunes, rouges et blancs, adoptée à l'origine, après avoir été délaissée dans les dernières années, semble aujourd'hui reprendre faveur.

C'est là, évidemment, une classification tout à fait artificielle, surtout si l'on se rappelle que les petites branches des arbres à quinquina rouge ou jaune fournissent du quinquina gris. Cependant on a pu dernièrement relier cette classification commerciale aux trois espèces botaniques : *Cinchona officinalis* pour le *quinquina gris*, *Cinchona calisaya* pour le *quinquina jaune*, *Cinchona succirubra* pour le *quinquina rouge*.

Sous les réserves précédemment posées nous diviserons donc les quinquinas en :

I. *Quinquina gris*. — Syn. : *Quinquina de Loxa*, ou *royal* (*Crown Bark*). C'est lui qui a fait la réputation du quinquina. Il se présente en tubes enroulés de longueur variable, depuis 30 centimètres et au-dessous. La largeur est de 1 à 2 centimètres, l'épaisseur varie également depuis 2 millimètres jusqu'à l'épaisseur d'une feuille de papier.

De places en places il y a des taches grises ou blanches, parfois aussi des plaques de lichens, mais le fond de la teinte est un brun grisâtre plus ou moins foncé. La face externe, rugueuse et dure, est crevassée longitudinalement et transversalement.

La face interne finement striée est d'un brun jaunâtre.

L'odeur est spéciale, la saveur amère et astringente. La cassure présente deux parties, une externe résineuse, une interne fibreuse.

La poudre est d'un jaune grisâtre.

Ces quinquinas contiennent surtout de la cinchonine et peu ou pas de quinine.

II. *Quinquina jaune* ou *Calisaya*. — Il y en a deux sortes : 1° en morceaux aplatis, 2° en tubes larges de 2 à 3 centimètres, enroulés le plus souvent sur les deux bords. La première sorte, ou Calisaya plat, est en fragments de dimensions variables, épais de 4 à 8 millimètres, pesants et formés presque exclusivement de liber. La face extérieure est marquée d'impressions *digitales*. La face interne offre une texture serrée. La cassure est fibreuse et *les fibres s'en détachent facilement*.

L'amertume est très intense et dégagée d'astringence. La poudre est jaune ou orangée.

Ces caractères s'appliquent également au Calisaya roulé, qu'il est parfois plus difficile de distinguer des quinquinas gris, quand les tubes sont de petit diamètre. Cette variété est la plus riche en quinine.

Ce Calisaya type, très-abondant dans la période de 1860 à 1870, tend de plus en plus à disparaître du commerce, qui présente une série de quinquinas jaunes plus ou moins défectueux, n'ayant avec le Calisaya d'autre communauté que la nuance et une amertume parfois excessive.

La provenance de ces pseudo-quinquinas jaunes est ordinairement la partie nord de l'Amérique méridionale. On y trouve assez souvent de la cinchonine et de la cinchonidine, mais peu ou point de quinine.

L'analyse est donc nécessaire pour écarter toutes les sortes inférieures.

III. *Quinquina rouge.* — Cette écorce, très-recherchée, produite par le *C. succirubra*, se rencontre dans le commerce en gros morceaux aplatis ou en gouttières, dont l'épaisseur dépasse souvent un centimètre. La nuance est d'un rouge brun assez vif, sauf la face externe qui est recouverte d'une couche rugueuse et verruqueuse, présentant parfois des places blanchâtres. La cassure est courte et fibreuse ; la saveur, amère et astringente. La poudre est d'un rouge marqué. Ils sont riches à la fois en quinine et en cinchonine.

Nous ne décrirons pas les quinquinas blancs (Guibourt), ni les autres quinquinas à quinine tels que le *pitayo* ou *pitaya*, dont la saveur est telle qu'ils sont exclus de l'usage pharmaceutique ; le quinquina de Carthagène, etc.

Nous renvoyons à cet égard au tableau suivant dressé par le professeur G. Planchon. On y trouvera les différentes sortes commerciales avec les pays d'origine, mis en regard des espèces botaniques qui les fournissent, et de la richesse en alcaloïdes.

Ce tableau est seulement complété, avec l'assentiment de l'auteur, par une note relative aux quinquinas gris, dits *Guayaquil*, dont la détermination vient d'être effectuée sous l'inspiration du même savant (Crécy, Thèse de l'Ecole de Pharmacie, Paris 1879).

RUIZ, Quinologia, Madrid, 1792. — RUIZ et PAVON, Flora peruviana et chilensis, Matriti, 1799, t. II, tab. CXCI-CXCIX, in-fol. — Supplemento à la Quinologia, Madrid, 1801.

WEDDELL (H. A.), Hist. nat. des quinquinas, Paris, 1849, in-fol., avec une carte et 32 pl. — Remarks on the generic name Cascarilla (*Journ. of the Linnean Society*. Botany, vol. XI, p. 185). — Notes sur les Quinquinas (*Annales des Sciences natur.* Botanique, 4e série, t. XI et XII, 1870).

SPRUCE (R.), Expedition to procure Seeds... of the Cinchona succirubra, London, 1861, in-8.

HOWARD (Elliot), Illustration of the nueva Quinologia of Pavon, London, 1862, grand in-folio avec 27 pl. — Observations on the present State of our knowledge of the Genus Cinchona (Report of the internation. Horticultural Exhibition and Botanical Congress, London, 1866). — Examination of the heaves (*Pharmaceutical Journal*, London, 1873).

MARKHAM (Clem. R.), Travels in India and Peru while superintending the collection of Cinchona plants in South America and thier introduction into India, London, 1862. — The Cinchona species of new Granada containing the Botanic. Descriptions of the Species examinated by Dr Mutis and Karsten with some accounts of those Botanists and of the results of their labours, London, 1867. — Relacion de los resultad hechos in las Indias britannicas sobre la cultivacion de los Arboles de Cascarilla (cinchonas) importadas de la America meridional, London, 1867.

CRÉCY (H.), Étude sur la détermination des quinquinas dits Guayaquil, thèse de l'Ecole de Pharmacie, Paris, 1879, avec planches.

NOMS.	SYNONYMES.	LIEUX DE PROVENANCE.	SULFATE de quinine p. 1000.	SULFATE de cinchonine p. 1000.	SULFATE de quinidine p. 1000.	SULFATE de cinchonidine p. 1000.	SOMME des sulfates des alcaloïdes p. 1000.
Quinquina Calisaya plat.	*Cinchona Calisaya*.. Wedd............	Bolivie............	30—32	6— 8	»	»	36—40
Q. Calisaya roulé.....	Id............	Id............	15 - 20	8—10	»	»	23—30
Q. Calisayas légers....	*C. ovata rufinerois*. Wedd............	Pérou méridional....	Comme les Calisayas.		»	»	Comme les Calisayas.
	C. micrantha R. Pav.	Huanuco............	Id.		»	»	Id.
	C. scrobiculata H. B.	Cuzco	4 gr.	12 gr.	»	»	16
	C. amygdalifolia W.	Bolivie et Pérou....	0,31	»	»	»	0,1
Q. Huanuco plat sans épiderme............	*C. Nitida* R. Pav.....	Huanuco............	0	12	»	»	12
Q. Huanuco jaune pâle.	*C. Peruviana* How...	Idem............	6	10	»	»	16
Q. Calisaya de Bogota..	*C. Lancifolia* Mutis..	Nouvelle-Grenade....	30—32	3—4	»	»	33—36
Q. Jaune orangé roulé.	Id............	Id............	38	5—4	«	»	41—42
Q. Jaune orangé de Mutis............	Id............	Id............	15 - 30	»	»	»	»
Q. Carthagène ligneux.	Id............	Id............	15—20	»	»	»	»
Q. à quinidine........	Id............	Id............	3—5	2—7	19—5	»	25
Q. Pitayo............	*C. Pitayensis* Wedd..	Popayan (N^{lle}-Grenade)	25—40	»	»	»	25—45
Q. Almaguer	*C. Pitayensis* W.(var).	Almaguer (N^{lle}-Gren.).	Cont. surt. de la cinch.		»	»	25—40
Q. Maracaïbo.........	*C. cordifolia* Mutis.	Nouvelle-Grenade....	2—3	10—12	»	»	10—15
Q. Jaune de Guyaquil [1].	*C. pubescens* Vahl...	Équateur............	3—4	30	»	»	33—33
Q. Palton............	*C. Palton* Pav.......	Id............	9,58	»	»	18,09	27,67
Q. Rouge vrai........	*C. succirubra* Pav...	Province de Quito (Équateur)........	20—25	10—15	»	Certaine quantité.	40—50
Q. Gris fin de Loxa....	*C. Crispa Tafalla*....	Loxa............	»	»	7—13		7—13
Q. Gris compacte.....	*C. officinalis Bomplandiana* How....	Id............	»	»	»	»	Riche en alcaloïdes.
Q. Jaune fibreux......	Id	Id............	»	»	»	»	Id.
Rusty Crown Bark.....	*C. officinalis Condaminea* How........		»	7—9	»	20—30	27 à 39
Old Loxa Bark........	*C. officinalis Urilusinga* How.........	Id............	»	»	»	»	Riche en alcaloïdes.
Q. de Loxa rouge-marron............	*C. scrobiculata* H. B.	Jaen............	»	»	»	»	Pauvre en alcaloïdes. 9—45
Q. Payuma de Loxa...	*C. rugosa* Pav., *Crispa* Wedd.	Loxa............	»	»	»	»	Surtout quinidine.
White Crown Bark....	*C. Incumæfolia* Pav.	Id............	9—18	4—18	»	8—50	21 à 87
Q. pâle de Jaen.......	*C. pubescens* Nahl...	Jaen............	»	»	»	»	20
Q. foncé de Jaen.....	*C. Humboldtiana* Lamb............	Id............	»	»	»	»	2 à 7,5
Q. Huamaliès.........	*C. purpurea* Ruiz et Pav............	Pérou	Très-peu.	0,85—6	»	»	Aricine. 1—6
Cascarilla lustrosa....	*C. nitida* Ruiz et Pav.	Huanuco............	»	27	»	»	27
Q. de Lima, gris-brun.	*C. micrantha* Ruiz et Pav............	Id............	2	8—10	»	»	10—12
Q. rouge de Lima.....	*C. peruviana* How...	Id............	»	19—7	20—8	»	40,5
Q. gris de Lima, ligneux	*C. ovata* Ruiz et Pav..		»	»	»	»	»

Faux quinquinas :

NOMS.	SYNONYMES.	LIEUX DE PROVENANCE.	SULFATE de quinine p. 1000.	SULFATE de cinchonine p. 1000.	SULFATE de quinidine p. 1000.	SULFATE de cinchonidine p. 1000.	SOMME des sulfates des alcaloïdes p. 1000.
Quinquina Nova.......	*Cascarilla magnifolia* Wedd.........	Nouvelle Grenade....	»	»	»	»	»
Q. de Muzon.........	*C. muzonensis* Wedd.	Muzon............	»	»	»	»	»
Q. blanc de Mutis....	*C. macrocarpa* Wed.	Nouvelle-Grenade....	»	»	»	»	»
Q. du Brésil..........	*C. hexandra* Wedd..	Brésil............	»	»	»	»	»
Q. Piton ou de Sainte-Lucie............	*Exostemma-floribundum* Röm et Schult.	Antilles............	»	»	»	»	»
Q. Caraïbe	*Exostema-Caribæum* Röm et Schult......	Id............	»	»	»	»	»
Écorce d'Asmonich....	*Lasionoma roseum* Don		»	»	»	»	»
Q. Bicolore..........	*Stenostemum acutatum* (*Malanea, racemosa* Lhermin).....		»	»	»	»	»

1. Le *quinquina jaune de Guyaquil* est depuis longtemps parfaitement connu et déterminé. Il est produit par le *C. pubescens*. Il n'en est pas de même des *quinquinas gris Guyaquil* si abondants à l'heure actuelle : cette sorte commerciale, d'origine complexe et variable d'ailleurs, se rapporte aujourd'hui principalement aux espèces suivantes, déjà indiquées dans le tableau à propos de sortes différentes.

C. micrantha, C. pubescens (Vahl), *C. purpurea, C. cordifolia, C. microcalyx, C. Humboldtiana, C. officinalis* (Var).

La richesse en alcaloïdes varie beaucoup (5,50 à 13,52 pour 1000 comme total des alcalis), mais la quinine n'y figure que par exception, et en quantités qui sont d'ordinaire inférieures à 1, 45 pour 1000 (Crécy, *loc. cit.*).

Structure anatomique. — Les indications précédentes démontrent jusqu'à l'évidence que les caractères extérieurs ne suffisent pas pour établir une classification satisfaisante parmi les sortes de quinquinas. La répartition par origine ou ports d'embarquement serait plus artificielle encore. C'est ce qu'a reconnu Weddell qui, dès 1849, s'est adressé aux caractères microscopiques tirés de la structure même des écorces. Ces mémorables travaux ont ouvert une voie féconde où se sont engagés après lui bien des observateurs parmi lesquels on peut citer : Berg, Schleiden, Klotzch, Karsten, Howard, Phœbus, Planchon, Vogl, etc., etc. Leurs travaux, combinés avec les découvertes des derniers explorateurs de la région des quinquinas, ainsi que de ceux qui ont accompli l'acclimatation de ces arbres précieux dans les Indes hollandaises et anglaises, permettent dès à présent d'entrevoir l'époque où une classification rationnelle des quinquinas pourra s'introduire dans la science, en se basant à la fois sur les caractères extérieurs, l'analyse chimique, la structure anatomique et les origines botaniques.

Dans ces conditions, la détermination des quinquinas deviendra régulière et scientifique, et l'on peut dire dès aujourd'hui que les travaux des vingt dernières années auront largement contribué à atteindre ce résultat important.

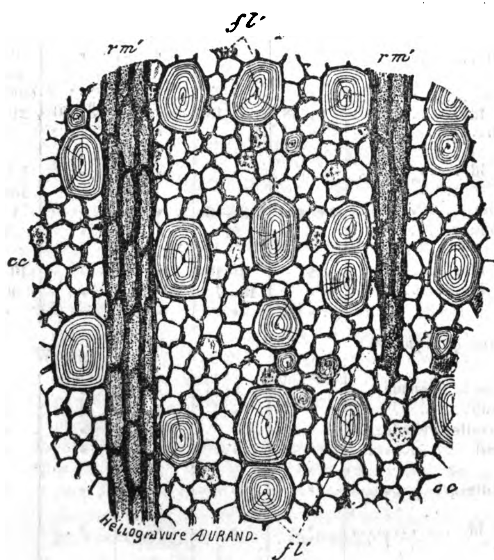


Fig. 27. — Coupe transversale d'une très-petite portion du liber du *C. Calisaya* vue sous un grossissement très-fort. *rm'*, rayons médullaires prolongés dans l'écorce. *fl'*, fibres corticales. *cc*, tissu cellulaire. (Weddel, pl. II, fig. 33.)

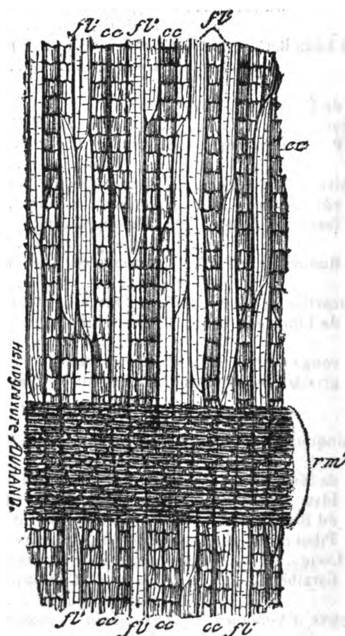


Fig. 28. — Coupe longitudinale du liber du *C. Calisaya*, parallèle à la direction des rayons médullaires *rm'* (Weddell, *Hist. nat. des quinquinas*. pl. II, fig. 36).

La structure anatomique des quinquinas rappelle celle des écorces des

autres végétaux, avec des particularités qu'il importe de noter. Weddell, dont les travaux sur ce point font autorité dans la science, les range autour de trois types dont les figures suivantes, empruntées à son ouvrage, donneront une idée approximative. Le premier type est le *Cinchona calisaya* (fig. 27 et 28, p. 320) ; le second, le *Cinchona scrobiculata* (fig. 29 et 30) ; le troisième, le *Cinchona pubescens* (fig. 31 et 32). Toutes ces figures sont au même grossissement, ce qui permet de saisir les différences tranchées qui séparent les trois types, les *Cinchona calisaya* et *pubescens* formant les deux extrêmes, le *scrobiculata* offrant des caractères intermédiaires.

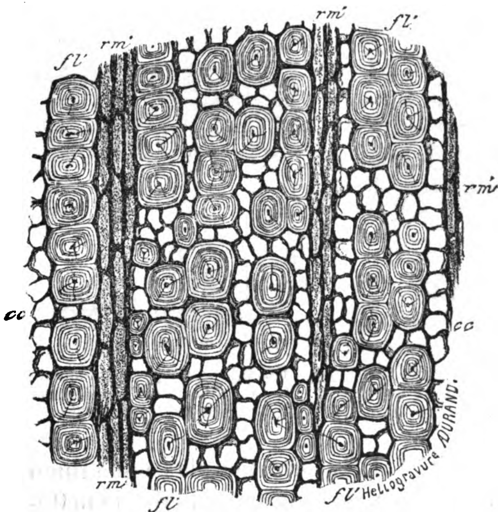


Fig. 29. — Coupe transversale d'une petite portion du liber du *C. scrobiculata*, vue sous le même grossissement que les sujets des figures 31 et 32 (Weddell, pl. II, fig. 35).

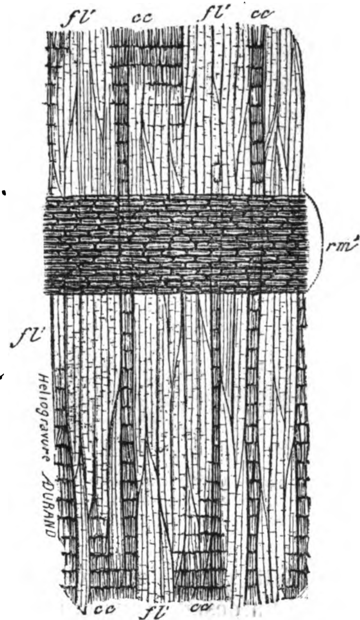


Fig. 30. — Coupe longitudinale du liber du *C. scrobiculata*, parallèle à la direction des rayons médullaires *rm'* (Weddell, pl. II)

Les trois termes de comparaison sont assez heureusement choisis pour grouper autour d'eux, au point de vue microscopique, les quinquinas dont les autres propriétés sont voisines. C'est ainsi que les vrais quinquinas, riches en alcaloïdes, se rapprochent des deux premiers types, tandis que le *pubescens* sert de centre au groupe des quinquinas inférieurs et confine aux *Cascarilla* (Weddell), c'est-à-dire aux pseudo-quinquinas.

Il est bien évident qu'au point de vue anatomique la disposition comparée de chacun des éléments constituants de l'écorce peut servir de base à une classification raisonnée, mais les travaux des continuateurs de Weddell, et notamment ceux de Phœbus, ont confirmé les découvertes du quinologiste français en montrant que, par ordre d'importance, il faut considérer en première ligne la disposition des *fibres corticales* (fl') ; viennent ensuite les *vaisseaux laticifères*, les *cellules à résine* et *à cristaux*, etc.

Un point à noter également, et qui se rattache à la structure anatomique, est l'exfoliation remarquable qui, dans certaines variétés, notamment pour le Calisaya, amène progressivement l'élimination de toute la partie subéreuse de l'écorce, de manière que le liber reste seul.

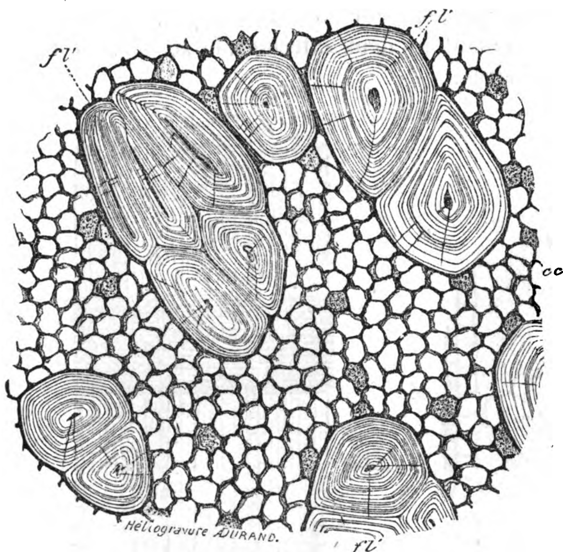


Fig. 31. — Coupe transversale d'une petite portion du liber du *C. pubescens*, soumise au même grossissement que le sujet des figures 27 et 28 (Weddell, pl. II).

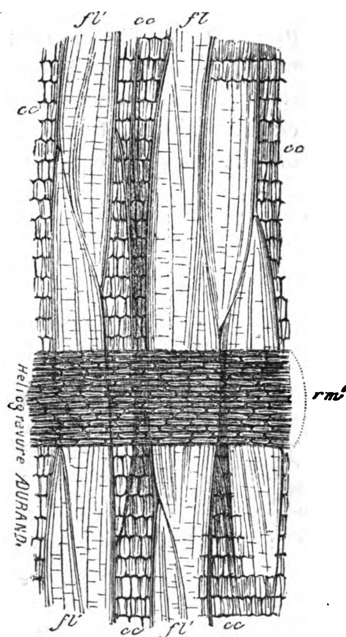


Fig. 32. — Coupe longitudinale du liber du *C. pubescens* (Weddell, pl. II, fig. 37).

Cette particularité est la conséquence de la formation de ce que Hugo Mohl a désigné sous le nom de *rhytidome*. Ce caractère différencie nettement le *Cinchona calisaya* du *Cinchona succirubra*, par exemple. Les figures montrent que les fibres corticales ont une section sensiblement tétragonale et que leur cavité est réduite à une fente très-étroite, par suite des dépôts secondaires. De plus, elles sont généralement groupées en nombre impair (trois, cinq ou sept). Dans le calisaya, les fibres sont même le plus souvent isolées au milieu du parenchyme, ce qui explique sa friabilité, en même temps que l'aspect granuleux de la cassure.

Tandis que tout naturellement la cassure est fibreuse et même presque ligneuse dans le *pubescens* et les espèces voisines, On rencontre enfin çà et là dans le parenchyme des cellules à parois épaisses qni contiennent soit une substance brune et molle (*cellules à résine*), soit des cristaux d'oxalate de calcium (*cellules à cristaux*), et Howard a figuré des sels d'acaloïdes cristallisés (quinates?) observés pas lui sur des coupes soumiscs à l'action des alcalis caustiques.

Tels sont, avec la présence ou l'absence des laticifères, les particularités qui distinguent les écorces du cinchona.

Ces caractéres doivent entrer en ligne de compte quand il s'agit de la détermination des quinquinas. C'est une question encore hérissée de difficultés ainsi que le fait remarquer dernièrement Planchon dans une savante et judicieuse discussion. Toutefois il existe sur ce point une tentative due au docteur Vogl, dans laquelle on a essayé d'arriver à la détermination d'une écorce de quinquina en utilisant les caractères d'ordres différents, sans perdre de vue la subordination par ordre d'importance. Bien que le principe soit excellent, la forme n'est pas encore définitive; c'est pourquoi nous n'insisterons pas plus longtemps sur ce point.

Siége des alcaloïdes. — Weddell, partant de l'étude des Calisaya, avait cru que la quinine se rencontrait de préférence dans la partie libérienne, la cinchonine dans le suber. Cette opinion a été soutenue par différents auteurs, et entre autres par Karsten.

Mais les expériences de Howard, confirmées par Flückiger et Carles, ont établi que les alcaloïdes existent surtout dans le parenchyme cellulaire, et que la quinine se rencontre notamment dans les portions externes du périderme ou du suber, à l'exclusion des fibres libériennes, la cinchonine étant à peu près partout uniformément répandue.

Ces données analytiques sont du reste en parfait accord avec ce que nous ont appris les dernières relations des voyages d'exploration, à savoir que pour une même espèce la quinine et les alcaloïdes dans leur ensemble sont surtout abondants dans les écorces des arbres soumis à l'influence du froid tempéré, c'est-à-dire placés dans les conditions qui s'opposent à la production et à la multiplication des fibres libériennes; tandis que dans les chaudes vallées des Andes une végétation luxuriante des mêmes arbres s'accompagne d'une pauvreté remarquable des écorces en principes actifs.

Transport et acclimatation des quinquinas hors de leurs pays d'origine. — Le spectacle de l'exploitation sauvage et poussée à outrance des arbres à quinquina dans le nouveau monde a fait naître de tout temps, dans l'esprit de ceux qui en ont été témoins, la crainte que bientôt l'écorce fébrifuge ne fît défaut à la médecine européenne. Aussi, dès 1792, Ruiz a-t-il émis l'idée qu'on devrait chercher à cultiver les cinchonas en dehors de leur pays d'origine. Mais si l'idée de transporter ailleurs la culture des quinquinas a été mise en avant depuis près d'un siècle par plusieurs savants, parmi lesquels il faut aussi nommer Royle, la réalisation ne date que de 1849 ou même 1852.

C'est encore Weddell que l'on trouve comme initiateur de l'acclimatation et de la culture des quinquinas dans les localités favorables de l'ancien monde.

Les premiers essais dans cette direction, essais infructueux comme on sait, ont été en effet exécutés à son instigation en Algérie. On trouve aussi la main de Weddell dans les premières expériences tentées par les Hollandais dans leurs colonies de l'archipel Malais, expériences dont les serres du Muséum et les graines rapportées par Weddel ont fourni les premiers matériaux.

Mais comme les résultats inespérés de ces tentatives premières en sont venus aujourd'hui au point de renouveler la question tout entière, en remplaçant de plus en plus sur le marché européen les écorces d'Amérique dont les arrivages sont en décadence manifeste, à la fois sous le rapport de la quantité et à la qualité, nous allons essayer de donner une idée des difficultés qu'il a fallu vaincre et de la somme de persévérance et d'efforts déployés, comme aussi du désintéressement montré par le gouvernement hollandais dans l'accomplissement de cette tâche d'utilité générale. Il est donc de toute justice de proclamer dès l'abord que tout l'honneur du succès désormais acquis lui revient sans contestation possible. Il a d'ailleurs été admirablement secondé par un personnel de savants au nombre desquels il convient de citer parmi les naturalistes M. Junghum, et parmi les chimistes, le docteur de Vrij.

Bien que non couronnées de succès, les tentatives conseillées par Weddell pour acclimater les quinquinas en Algérie, avaient vivement attiré l'attention en Europe, et le gouvernement néerlandais, par l'organe du ministre des colonies, prit lui-même l'initiative d'une proposition tendant à introduire à Java la culture des quinquinas. Cette proposition fut adoptée, et pour qui connaît les fortes qualités de la race hollandaise le succès était dès lors assuré.

Un botaniste attaché antérieurement au jardin de Buit-en-Zorg, M. Hasskarl, fut chargé de cette mission délicate, et les moyens matériels mis à sa disposition furent proportionnés aux difficultés à vaincre comme à l'importance du but à atteindre.

En dehors des graines et plants expédiés en 1852 par Weddell, on voulut recueillir sur place, en Amérique, de jeunes arbres pour effectuer la transplantation dans les meilleures conditions possibles.

En août 1854, M. Hasskarl quitta la côte américaine avec une cargai son de jeunes Cinchonas, sur une frégate hollandaise aménagée à cet effet. Malheureusement les conditions de la traversée furent tellement défavorables que lors de l'arrivée à Java, en décembre 1854, la majeure partie de la cargaison (*C. calisaya* principalement) avait péri. Il planta ce qui avait échappé, mais la localité n'était pas des mieux appropriées. Les insectes et les cryptogames s'en mêlèrent ensuite, et il fallut se transporter en toute hâte dans un endroit plus élevé.

Cette fois le succès devait récompenser les soins judicieux et les persévérants efforts déployés dans cette entreprise. En effet, en 1856, on comptait à Java 254 plants seulement; en 1859, c'était près de 30 000 et en 1867 c'étaient 417 081 qui y prospéraient.

On doit aussi faire remarquer que cette œuvre, si brillamment conduite à bonne fin par les Hollandais, n'a point été pour eux une spéculation. Ils n'ont point cherché le monopole, et leur concours a toujours été acquis à tous ceux qui ont voulu tenter la même expérience. C'est ainsi que les agents du gouvernement anglais, quand il s'est agi d'acclimater les quinquinas dans les Indes anglaises, ont rencontré à Java l'accueil le plus empressé.

Colonies anglaises. — En 1859, en effet, l'Angleterre entra dans la voie que les Hollandais venaient de parcourir. M. Markham, secondé par Spruce, Pritchett et Cross, fut chargé de recueillir des échantillons des meilleures espèces américaines.

A travers mille difficultés suscitées principalement par les gouvernements des diverses localités, les explorateurs anglais parvinrent à remplir leur mission. Le transport fut encore des plus pénibles, et, sauf les plants de *Succirubra* et de *Calizaya* surveillés par M. Cross, la majeure partie succomba par suite des fortes chaleurs subies en traversant la mer Rouge. Heureusement les graines et plants offerts par les établissements hollandais de Java vinrent combler une partie des vides et le tout, sous l'habile direction de Mac-Ivor, donna les plus brillants résultats. Trois centres principaux furent consacrés à cette culture : 1° les collines du Neilgherries avec le jardin botanique d'Ootacamund pour dépôt principal; 2° au Bengale et au pied de l'Himalaya; 3° l'île de Ceylan. En janvier 1870 on comptait près de cinq millions de cinchonas appartenant principalement aux espèces *Succirubra, Officinalis* et *Calisaya.* C'est donc désormais de véritables forêts de quinquinas qui existent dans les colonies anglaises et hollandaises, et déjà leurs envois alimentent en partie le marché européen.

Ile de la Réunion. — La France, à son tour, après une longue interruption, s'engage à nouveau sur le terrain où elle avait marché la première. L'expérience initiale, restée infructueuse en Algérie, est d'ailleurs à reprendre en changeant de localité; mais on peut dire que dès maintenant une autre colonie française, l'île de la Réunion, grâce aux soins éclairés et soutenus du docteur Vinson, est aujourd'hui pourvue d'une nouvelle source de richesses. Depuis 1865, en effet, cet habile observateur n'a cessé de rechercher à la Réunion les localités favorables à la culture des quinquinas, et d'autre part de demander à la métropole ou ailleurs les graines ou plants nécessaires à l'acclimatation qu'il avait en vue. Après bien des essais infructueux, le docteur Vinson parvint à obtenir du Muséum, par l'intermédiaire du général Morin, les premières graines qui ont fourni des quinquinas à la Réunion. D'autres échantillons furent successivement utilisés et multipliés par un procédé spécial dû au docteur Vinson.

Ce procédé, qui se rapproche de la marcotte dont il diffère seulement en ce qu'on obtient du même coup deux plants au lieu d'un seul, a permis de multiplier les quinquinas à la Réunion d'une manière réellement remarquable dans le courant des deux dernières années.

Grâce aux soins du D[r] Vinson, notre colonie possédait donc, au commencement de 1879, environ trente mille cinchonas, dont cinq mille atteignaient de un à six mètres de hauteur. Et les choses bien certainement n'en resteront pas là.

L'impulsion est donnée et de nos jours l'acclimatation des quinquinas s'effectue sur une large échelle dans plusieurs contrées reconnues favorables à cette culture. Nous laissons donc ce sujet, pour nous occuper

maintenant des modifications successivement apportées dans les procédés de culture et de récolte des écorces.

Culture et **Récolte** (Procédés nouveaux de). — Le nom de M. Mac-Ivor restera attaché à l'un des perfectionnements les plus heureux qu'on ait apportés à la culture des quinquinas. Partant de cette observation que les écorces tenues à l'abri de la lumière sont plus riches en alcaloïdes que celles qui y sont directement exposées, cet habile directeur des plantations anglaises de l'Hindoustan eut l'idée de recouvrir le tronc des arbres avec de la mousse maintenue en place d'une manière quelconque. Dans ces conditions la proportion des alcaloïdes augmente en effet, mais la chose particulièrement remarquable, c'est que l'augmentation porte presque exclusivement sur la quinine dont la proportion peut ainsi quadrupler. Ce moussage des troncs, combiné avec la récolte méthodique des écorces, conduit à un procédé d'exploitation des plus fructueux qu'on pratique, à l'heure actuelle, un peu partout où l'on a acclimaté les quinquinas, de la manière suivante : quand un arbre est en âge d'être exploité, loin de le couper comme cela se passe en Amérique, on divise l'écorce du tronc par des incisions longitudinales espacées de quatre à cinq centimètres, ce qui limite des lanières que l'on enlève en alternant, c'est-à-dire en laissant une moitié en place et en récoltant l'autre. On procède alors au *moussage* en tassant un peu la mousse dans les endroits où la zone génératrice est mise à nu. Dans ces conditions l'écorce se reproduit sans que l'arbre en souffre sensiblement. L'année suivante, on enlève l'écorce respectée précédemment et l'on a ainsi la totalité de la première écorce dont une moitié a été soumise au moussage. La troisième année, on récolte l'écorce reproduite sous la mousse, et l'arbre peut en fournir ainsi pendant plusieurs années. On voit déjà que grâce au procédé nouveau la quantité d'écorce fournie par un même arbre est beaucoup plus considérable, la qualité ne s'est pas améliorée d'une manière moins sensible. Il résulte en effet des analyses du docteur de Vrij, que les écorces récoltées sur un *C. succirubra* traité comme il a été dit plus haut ont donné :

a L'écorce naturelle non moussée.	9,28 p. 100 d'alcaloïdes, dont	1,16	de quinine.
b L'écorce moussée.	10,27 —	1,36	—
c L'écorce renouvelée.	10,10 —	4,60	—

La quinine, comme on voit, a presque quadruplé, mais l'écorce renouvelée sous la mousse ne varie plus sensiblement de composition à partir du premier moussage (de Vrij, communication au Congrès d'Amsterdam, *Journal de pharmacie*, 1877). L'approvisionnement du marché européen en écorces fébrifuges est, on le voit, dès à présent, largement assuré. Les *quinquinas de culture* venant des colonies hollandaises ou anglaises sont définitivement entrés en concurrence avec les quinquinas d'Amérique.

Le gouvernement des Pays-Bas met en vente, depuis plusieurs années déjà, les écorces récoltées à Java. Voici, sur la récolte de 1879, mise aux enchères à Amsterdam, en juillet 1880, quelques renseignements tirés de la statistique officielle, et que nous empruntons à la Note publiée sur

ce sujet par G. Planchon dans le *Journal de pharmacie* (octobre 1880).

La vente a eu lieu sur 51 022 kilogrammes d'écorces, dont 35 315 de calisaya. Les espèces cultivées dans ce but à Java sont les suivantes : *C. succirubra* et les divers *calisaya*, particulièrement le *Calisaya Ledgeriana* qui donne 8 à 9 pour 100 d'alcaloïdes, dont 7 à 7,8 de quinine.

Le *succirubra* donne aussi 8,4 pour 100 d'alcaloïdes, mais c'est la cinchonidine qui est dominante.

Le mode de culture, en outre, a subi dans ces derniers temps quelques modifications nouvelles qu'il est bon de faire connaitre. Le *moussage* de Mac-Ivor continue à être largement appliqué; toutefois il s'y joint un procédé de *renouvellement* basé sur le pelage de la partie superficielle de l'écorce.

L'analyse ayant constaté que *les alcaloïdes qui déterminent la valeur de l'écorce sont contenus dans la couche externe*, on enlève directement cette couche seule sur toute l'étendue du tronc, et on recouvre de mousse avec grand soin. L'arbre souffre d'abord et perd ses feuilles, mais il se remet bientôt et, au bout de deux ans, on peut recommencer la même opération. On obtient alors de nouvelles *pelures* dont la richesse est supérieure à celles de la première écorce. Ce système sera ultérieurement appliqué, dit l'organe officiel, sur toutes les sortes de haut titrage (*succirubra, Ledgeriana, officinalis*) si les essais continuent à fournir des résultats satisfaisants. C'est ce que montre avec évidence le tableau suivant puisé à la même source, et qui résume les derniers résultats relatifs aux *quinquinas de culture*.

QUINQUINAS DES INDES HOLLANDAISES (1879).

ESPÈCE BOTANIQUE.	NATURE DES ÉCORCES.	QUININE.	CINCHONIDINE.	QUINIDINE.	CINCHONINE.	AMORPHES.	TOTAL.
I. *Cinchona succirubra.*	Gros rouleaux	1,3	3,9		2,6	0,6	8,4
	Pelures (moussage seul)	0,9	3,9		2,3	0,6	8,0
	Gros rouleaux (éc. renouvelée)	2,4	1,2	0,1	3,2	0,7	7,6
	Menu	0,5	2,7		2,0	0,8	6,0
	Écorces de *racines*	1,0	4,0		3,8	0,5	9,3
II. *Calisaya* Var. *Javanica*	Gros rouleaux	1,6	0,7	0,2	1,0	0,9	4,4
	Menu	0,4	0,3	0,2	1,2	0.4	2,5
	Écorces de *racines*	1,8	0,9	0,3	2,2	0,3	5,5
Anglica	Gros rouleaux	1,2	1,3		2,1	0,5	5,1
	Menu	0.7	1,0		1,8	0,7	4,2
	Écorces de *racines*	1,3	1,4		3,1	0,3	6,1
Ledgeriana	Gros rouleaux	7,0			0,5	0,4	7,9
	Menu	4,0			0,5	0,7	5,2
	Pelures	7,8	0,2		0,7	0,4	9,1
Hasskarliana	Gros rouleaux	1.8	0,6	0,4	1,1	0,5	4,4
	Menu	0,4	0,5		0,8	0,5	2,2
	Écorces de *racines*	1,2	0,8	0,5	2,4	0,3	5,2
III. *Cinchona officinalis*	Gros rouleaux	3,2	0,2	0,1	0,5	0,3	5,3
	Menu	1,8	0,6	0,1	0,5	0,3	3,3
	Écorces de racines	5,2	2,4	0,5	1,4	0,6	10,1
	Pelures	4,6	1,6		0,4	0,2	6,8
IV. *Cinchona pahudiana*	Rouleaux	0,3	0,6			0,6	1,5

On voit combien ces écorces, profondément modifiées par la culture, se séparent des produits américains fournis par les mêmes espèces botaniques. Les écorces de racines et les pelures sont surtout à remarquer comme rendement en alcaloïdes; mais il est bien entendu que sur les racines la récolte est unique, l'écorce n'étant pas renouvelable.

Ces nombres rapprochés de ceux qui figurent (p. 318) au tableau des écorces d'Amérique, complètent à cet égard la série des quinquinas.

Falsifications. — La véritable falsification des écorces de quinquina, c'est-à-dire la substitution d'écorces voisines à celles des cinchonas, ne se fait guère dans le commerce d'importation. A peine est-il besoin de mentionner certaines tentatives frauduleuses, comme par exemple d'agiter avec de la poudre fine de bon quinquina des écorces de chêne, de saule, quassia amara, etc. Ces manœuvres condamnables ont été essayées; mais il est si facile de les percer à jour qu'elles n'ont pu résister à l'examen, même superficiel, que subissent les écorces de quinquina à leur entrée dans les officines.

La substitution d'espèces inférieures aux bonnes sortes est au contraire extrêmement fréquente. En pareil cas, c'est presque uniquement à l'analyse chimique qu'il convient de recourir, puisque l'aspect des quinquinas est devenu de plus en plus variable, surtout depuis l'introduction des quinquinas de culture. Nous renvoyons donc au paragraphe consacré à l'essai des quinquinas (p. 333), lequel viendra naturellement après l'étude chimique de la substance.

Chimie et pharmacologie. — Parmi les principes immédiats signalés par l'analyse dans les écorces de quinquinas, certains ont été rencontrés ailleurs dans le règne végétal, mais il en est d'autres qui sont spéciaux à ce groupe de plantes. Ces derniers, qui sont aussi les plus importants, appartiennent pour la plupart à la classe des alcaloïdes.

Nous nommerons en première ligne la *quinine* et la *cinchonine*, accompagnées souvent de leurs deux isomères, la *quinidine* et la *cinchonidine*.

On a en outre signalé la *quinamine* (Hesse), la *paricine* (Winckler), l'*aricine* (Pelletier et Corriol), la *cusconine* (Leverkoehn), la *paytine* (Hesse), etc. Quant à la *quinoïdine*, ce n'est pas une espèce chimique définie, mais bien un mélange, et d'ailleurs ce terme a reçu plusieurs significations. C'est ainsi que M. de Vrij entend par là l'ensemble des *alcaloïdes amorphes*. On voit que le groupe des alcaloïdes des quinquinas est assez nombreux, mais l'importance de la quinine et de la cinchonine est de beaucoup prépondérante.

En dehors des alcaloïdes, le quinquina fournit encore des acides tels que: l'*acide quinique;* l'*acide cinchotannique*, glucoside particulier; l'*acide quinovique*, etc.

Enfin on y rencontre aussi des substances *neutres* parmi lesquelles nous citerons : la *quinovine*, saccharide dérivé au point de vue théorique de la mannitane et de l'acide quinovique; le *rouge de quinquina* ou *rouge cinchonique*, lequel constitue avec l'acide cinchotannique qui lui

donne naissance l'un des principes qui caractérisent chimiquement les quinquinas. Ses combinaisons avec les alcaloïdes offrent une importance spéciale au point de vue chimique et thérapeutique.

On trouve enfin une *matière grasse*, une *huile essentielle* à laquelle est due l'odeur du produit, etc.

QUININE $C^{40}H^{24}Az^2O^4$.

Découverte en 1820 par Pelletier et Caventou, elle a été analysée par Liebig et Regnault. La formule adoptée ci-dessus a été proposée par Strecker.

Quand on veut aujourd'hui isoler la quinine, on s'adresse au sulfate de quinine que l'on décompose par un alcali. L'extraction de la quinine du quinquina se confond par conséquent avec la fabrication industrielle du sulfate de quinine dont nous dirons quelques mots plus loin.

La quinine peut s'obtenir cristallisée, à l'état anhydre ou encore hydratée.

Anhydre, elle fond à + 177°. Elle se dissout facilement dans l'alcool, la benzine, le pétrole. L'eau froide en dissout $\frac{1}{20000}$.

C'est une substance *lévogyre*.

Son pouvoir rotatoire, en solution alcoolique au centième, est de — 170° environ. Dans le chloroforme elle devient $[\alpha]\, j = -116°$ seulement.

La quinine existe aussi à l'état d'hydrate. On a décrit des hydrates à une ou deux molécules d'eau dont l'existence n'est pas encore définitivement acquise. Il en est autrement de l'hydrate $C^{40}H^{24}Az^2O^4 + 3\,(H^2O^2)$. C'est celui qu'on obtient par la précipitation directe d'un sel de quinine par l'ammoniaque, et qui cristallise quand on abandonne la substance au contact de l'eau mère pendant quelque temps. L'hydrate cristallisé fond à + 157°, en perdant de l'eau et passant à l'état de quinine anhydre. Ce corps est très soluble dans l'éther.

Le pouvoir rotatoire en solution éthérée est $[\alpha]\, j = -153°$. En solution alcoolique de — 143° à — 150° suivant la concentration, la température, le degré centesimal de l'alcool, etc., toutes circonstances dont il faut tenir compte. Le pouvoir rotatoire augmente beaucoup quand la quinine est en solution acide, c'est-à-dire à l'état de sel, ainsi qu'on le verra d'ailleurs à propos du sulfate de quinine.

En dehors de leur action lévogyre et de leur amertume spéciale, les dissolutions de quinine présentent quelques caractères spécifiques tranchés.

Additionnées d'un dixième d'eau de chlore, et de quelques gouttes d'ammoniaque, il y a coloration verte ou précipité vert de *Thalléioquine* (Brandes). Ce réactif décèle $\frac{1}{5000}$ d'alcaloïde, et la sensibilité atteint $\frac{1}{20000}$ si l'on remplace le chlore par le brome. Une autre réaction consiste à imbiber d'abord le sel de quinine d'un peu d'eau, l'eau de chlore donnera alors une solution jaune dans laquelle le prussiate jaune en poudre développe une coloration rose, puis d'un rouge de plus en plus foncé.

Les deux réactions précédentes peuvent être combinées de manière à offrir un degré de précision plus grand encore (Petit).

Enfin les solutions de quinine présentent une fluorescence bleue d'autant plus intense, pour ainsi dire, que la dilution est plus grande. Toutefois ce caractère diminue ou même disparaît en présence des hydracides. En prenant soin d'opérer dans l'obscurité, et projetant la lumière au moyen d'une lentille, la sensibilité peut atteindre $\frac{1}{400000}$ (Flückiger).

On sait d'autre part que la lumière agit sur la quinine ou certains de ses sels (tartrates, etc.) et la transforme en composés isomères, notamment en quinidine (Pasteur).

Sels de quinine. — La quinine se combine facilement aux acides. C'est une base *diacide*, c'est-à-dire capable de saturer deux molécules d'acide monobasique, ou une d'acide bibasique pour former un sel neutre.

On peut dire qu'on a essayé de la combiner avec presque tous les acides, et qu'on a tenté l'introduction en thérapeutique de presque tous les sels de quinine dont l'acide pouvait remplir une indication quelconque. Mais de ces tentatives nombreuses, peu de sels de quinine ont surnagé définitivement et c'est le sulfate dont l'usage est de nos jours le plus répandu de beaucoup.

A cet égard encore il est nécessaire de préciser, au point de vue de la nomenclature, ce qu'est le sulfate ordinaire, car il y en a plusieurs. La formule chimique du sulfate ordinaire est 2 ($C^{40}H^{24}Az^2O^4$). $S^2H^2O^8$. C'est donc un *sulfate basique* (si nous admettons avec le plus grand nombre des auteurs que la quinine soit diacide). Il cristallise avec huit molécules d'eau (certains auteurs disent sept seulement).

Le second sulfate, $C^{40}H^{24}Az^2O^4$. $S^2H^2O^8+7(H^2O^2)$ est alors le *sulfate neutre*. Il contient 7 molécules d'eau à l'état cristallisé. Il est beaucoup plus soluble que le précédent. C'est lui qu'on appelait anciennement *sulfate acide*, dénomination qui doit être actuellement réservée à la combinaison récemment décrite par M. Hesse, dans laquelle la quinine s'unirait à deux molécules d'acide sulfurique 2 ($S^2H^2O^8$).

La découverte de Pelletier et Caventou, si intéressante au point de vue chimique et thérapeutique, a créé du même coup une industrie importante, celle de la fabrication du sulfate de quinine.

Le procédé primitif de Pelletier et Caventou, dit aussi *procédé classique*, consistait à faire bouillir à plusieurs reprises le quinquina pulvérisé avec de l'eau aiguisée d'acide sulfurique ou chlorhydrique.

Les liqueurs refroidies étaient ensuite précipitées par un lait de chaux, et le dépôt quino-calcaire, exprimé avec soin, était épuisé par l'alcool bouillant. En neutralisant attentivement par l'acide sulfurique et distillant l'alcool, on obtenait une masse cristalline brunâtre qu'on décolorait au noir animal et qu'on purifiait par une nouvelle cristallisation.

Ce procédé a été modifié successivement de bien des manières. On a remplacé la chaux par le carbonate de soude ou même la soude caustique. D'autres industriels, mélangeant directement la chaux avec la poudre de quinquina, ont épuisé la masse par l'alcool, les huiles fixes, l'essence de

térébenthine, l'huile de schiste ou de pétrole, les acides gras, etc. A chacune de ces modifications correspond un procédé distinct, mais nous ne pouvons pas descendre dans le détail.

Le sulfate de quinine s'obtient en fines aiguilles, légères, flexibles, nacrées, appartenant au système clinorhombique. Il devient phosphorescent quand on le chauffe à + 100°; et par le frottement il acquiert l'électricité positive. Chauffé, il fond, perd son eau de cristallisation, puis rougit et finit par se carboniser.

Il est peu soluble dans l'eau froide qui en dissout seulement $\frac{1}{750}$ à la température ordinaire (Regnault).

La solution de sulfate de quinine dans l'eau faiblement acidulée agit fortement sur la lumière polarisée, $(\alpha)r = -147°\ 74$ d'après les observations déjà anciennes de Bouchardat.

Depuis cette époque on a constaté que la quantité d'acide libre, la concentration de la liqueur, etc., font varier le pouvoir rotatoire (Hesse).

Les déterminations ont été reprises récemment par G. Bouchardat, qui a constaté que sur le sulfate neutre de quinine l'influence de la dilution, ou celle de la quantité d'acide, sont presque nulles.

La lumière solaire ne fait pas varier non plus le pouvoir rotatoire de la quinine en solution sulfurique.

Le pouvoir rotatoire du sulfate neutre est d'après le même observateur $[\alpha]D = -164°$ à la température de 16°. Il en déduit pour le pouvoir spécifique de la quinine dans ces circonstances $[\alpha]D = -277°$.

MM. De Vrij et Alluard étaient arrivés déjà au chiffre voisin de —275°.

L'une des réactions principales du sulfate de quinine consiste dans la formation du *sulfate d'iodoquinine* appelé encore *Hérapathite,* du nom de celui qui l'a découvert. On l'obtient en dissolvant le sulfate de quinine dans de l'alcool contenant environ le vingtième de son poids d'acide sulfurique et ajoutant goutte à goutte une solution alcoolique d'iode en agitant continuellement. La totalité de la quinine passe alors à l'état d'hérapathite ; ce sel lavé à l'alcool absolu et séché à l'étuve peut servir à doser la quinine dans un mélange de ses congénères. Toutefois, il faut se placer dans des conditions spéciales, récomment précisées par De Vrij.

Quand on fait cristalliser seulement l'hérapathite par le refroidissement de la solution acide, il y a formation de cristaux magnifiques d'un éclat métallique verdâtre, et qui jouissent comme la tourmaline de la propriété d'intercepter la lumière quand on croise les deux sections principales. Le phénomène a lieu déja avec deux cristaux croisés de $\frac{1}{20}$ de millimètre d'épaisseur.

Il est bon cependant de se rappeler que le sulfate de quinidine peut donner lieu à une réaction semblable à celle du sulfate de quinine, mais seulement dans une liqueur plus concentrée, de telle sorte que l'addition judicieuse du réactif permet de précipiter la quinine seule. Quant aux sulfates de cinchonine et de cinchonidine ils peuvent à la rigueur fournir des combinaisons iodées douées de propriétés optiques voisines de celles de

l'hérapathite; mais la constitution du sel n'est pas semblable, et l'iode, notamment, y entre en proportion plus considérable.

L'étude des combinaisons iodées du sulfate de quinine a été récemment reprise par Jörgensen, de Copenhague, qui assigne à l'hérapathite la formule suivante 4 ($C^{40}H^{24}Az^2O^4$), 3 ($S^2H^2O^8$), 2 HI. I^4.

Essai du sulfate de quinine. — Le prix élevé du sulfate de quinine a tout naturellement amené de nombreuses falsifications de cette substance. Sans parler des sulfates de cinchonine, de cinchonidine, ou d'alcaloïdes de valeur moindre, on y a mélangé du sucre, de la mannite de l'acide borique, des acides gras, de la salicine, de la phlorizine, et autres substances analogues cristallisées en fines aiguilles, notamment le sulfate de chaux. Ces fraudes sont en général faciles à déceler.

L'incinération fait connaître de suite les matières minérales fixes; l'eau ou mieux l'eau de baryte (qui précipite la quinine) servira à découvrir les substances neutres, telles que le sucre, la gomme, la mannite, la salicine. Cette dernière se reconnaît à la coloration rouge qu'elle produit quand on la chauffe avec de l'acide snlfurique concentré.

L'eau acidulée par l'acide sulfurique met en évidence les acides gras et l'amidon.

Quant au mélange avec les sulfates d'alcaloïdes autres que la quinine, il faut, pour le découvrir, avoir recours à un essai spécial.

La méthode la plus répandue, indiquée par Liebig, a surtout en vue la falsification par le sulfate de cinchonine. Dans un tube à essai on introduit un gramme de sulfate, 10 cent. cubes d'éther alcoolisé et 2 cent. cubes d'ammoniaque, puis on agite vivement. — L'ammoniaque déplace les alcaloïdes et, si le sulfate est pur, la quinine se dissout dans l'éther et la surface de séparation des deux milieux est nette et débarrassée; tandis que, s'il y a de la cinchonine, on la voit occupée par une couche chatoyante plus ou moins épaisse.

Tant que la couche reste mince, la proportion de cinchonine est faible. — (Le commerce tolère jusqu'à 3 pour cent.) — Si la pellicule est trop épaisse, on peut recueillir sur un filtre, peser et avoir un dosage approximatif.

Ce même essai sert encore pour la quinidine, insoluble aussi dans l'éther, bien que sensiblement moins que la cinchonine. Dans ce cas il faudra recueillir le précipité insoluble dans l'éther et y chercher la quinidine par l'iodure de potassium.

L'essai de Liebig, non plus que celui de Henry par les acétates, ne décèle la cinchonidine, dont la présence devient cependant de plus en fréquente.

On peut, dans ce cas, se servir de la méthode proposée par Kerner qui se pratique de la manière suivante :

Un gramme de sulfate, mis en suspension dans 10 grammes d'eau, et fortement agité, est abandonné à lui-même pendant une demi-heure, après quoi on filtre. On prend 5 centimètres cubes de cette liqueur et on y ajoute 7 centimètres cubes d'ammoniaque ($D=0,96$). Quand le sulfate

contient moins de 1 centième de cinchonidine la liqueur reste limpide.

Telle était la première méthode de Kerner, dite *à l'ammoniaque*. On voit qu'elle a pour base l'insolubilité relative du sulfate de quinine dans l'eau, et la solubilité, relative également, de la quinine déplacée dans la solution ammoniacale concentrée.

Cet essai a été critiqué dernièrement par Hesse qui dit que le sulfate de cinchonidine, même dans la proportion de 10 et 13 pour cent, échappe, quand on a eu le soin de faire cristalliser simultanément les deux sulfates.

Depuis, Kerner a modifié le mode opératoire de la façon suivante. Le produit à essayer, fortement agité avec dix parties d'eau, porté à 50° et refroidi en agitant fréquemment, fournit une liqueur aqueuse dont on prend dix centimètres cubes dans lesquels on verse d'abord cinq centimètres cubes d'ammoniaque. On mélange doucement. Il reste un trouble léger qu'on fait disparaître en ajoutant goutte à goutte de l'ammoniaque jusqu'à limpidité parfaite.

Il est facile de concevoir qu'en titrant l'ammoniaque sur une liqueur type de quinine pure, on pourra reconnaître la présence et la quantité des autres alcaloïdes du quinquina.

Pour la cinchonidine, 3 dixièmes de centimètre cube en plus d'ammoniaque (à 0,92) correspondent sensiblement à 1 millième de sulfate de cinchonidine mêlé au sulfate de quinine.

S'il y avait trop de cinchonidine, il se présenterait des difficultés que l'on évite en diluant la liqueur avec une quantité connue de solution aqueuse de sulfate de quinine pur.

En dehors du sulfate de quinine, un certain nombre de sels sont encore usités en médecine. Nous nous bornerons à énumérer les principaux qui sont : le phosphate, l'arséniate, l'arsenite, l'azotate et le chlorhydrate parmi les sels à acides minéraux.

Avec les acides organiques on a préconisé l'emploi de l'acétate, du lactate, du citrate, du tartrate, du tannate et du valérianate de quinine. On les obtient par saturation directe ou par double décomposition avec le sulfate de quinine.

On a également employé un certain nombre de sels doubles.

CINCHONINE, *voy.* t. VII, p. 631.

QUINIDINE $C^{40}H^{24}Az^{2}O^{4}$. — Découverte en 1833 par Henry et Delondre, elle a été étudiée principalement par M. Pasteur en 1853.

Elle a été désignée sous plusieurs noms qu'il est nécessaire de rappeler pour éviter les confusions.

Van Heijningen l'a nommée *Quinine* β, Hlasiwetz, *Cinchotine*; et plus récemment Hesse l'a étudiée et décrite sous le nom de *Conquinine*.

Le mot *quinidine*, outre ses droits historiques, semble préférable à ceux qui ont été proposés. Il indique nettement les relations d'isomérie qui relient la quinine et la quinidine, de même que la cinchonine et la cinchonidine.

La quinidine cristallise en octaèdres clinorhombiques à cinq molécules d'eau qu'elle perd à 120°.

Il faut 2000 parties d'eau pour la dissoudre à froid. Ses réactions sont très-voisines de celles de la quinine (fluorescence, action du chlore et de l'ammoniaque, etc.)

On les distingue par les solubilités, notamment dans l'éther, et aussi par l'insolubilité relative du tartrate acide de quinidine.

La quinidine est dextrogyre $(\alpha)D = +265°$ environ pour l'alcali anhydre en solution dans l'alcool à 97°. Comme la quinine elle donne naissance sous l'influence de la chaleur à de la *quinicine* (Pasteur.)

Le sulfate de quinidine cristallise en aiguilles qui souvent offrent l'apparence du sulfate de quinine.

CINCHONIDINE. — $C^{40}H^{24}Az^2O^2$ (1) Isomère de la cinchonine, découverte en 1844, par Winckler, qui l'appela *quinidine,* nom qu'elle a gardé en Allemagne, bien que M. Pasteur ait montré, en 1853, qu'il fait double emploi et qu'il convient de le remplacer par celui de *cinchonidine.*

Pour donner une idée des difficultés qu'on rencontre pour se reconnaître dans les appellations diverses des alcalis des quinquinas, nous dirons que sous cette même rubrique *cinchonidine,* Wittstein a décrit, en 1856, un alcali qui n'est autre, comme l'a fait voir M. De Vrij, qu'un mélange de cinchonine et de cinchonidine. De même Kerner distingue une Cinchonidine α, et une Cinchonidine β, dont les différences sont dues simplement au degré de pureté (Hesse).

Enfin, toujours d'après M. Hesse, l'*Aricine* de Pelletier et Corriol, la *Paltochine* de Howard, la *Carthagine* de Gruner, la *Pseudoquinine* de de Mengadurque, la *Cinchovatine* de Manzini, la *Blanquinine* de Mill, etc., ne sont que de la cinchonidine plus ou moins pure.

La cinchonidine pure s'extrait du produit connu en Allemagne sous le nom de sulfate de quinidine, par plusieurs cristallisations dans l'alcool (Leers), ou mieux en passant par le chlorhydrate, dont la forme particulière permet la séparation mécanique (Hesse).

La cinchonidine cristallise en prismes clinorhombiques volumineux, fusibles à 206°. Elle est soluble à froid dans 1680 parties d'eau, 19 d'alcool et 76 d'éther. Facilement dans le chloroforme.

Son pouvoir rotatoire $[\alpha]D = -107°$ à $-113°$ suivant la dilution et le degré de l'alcool. Comme la cinchonine elle se transforme en *cinchonicine* quand on la chauffe dans l'acide sulfurique (Pasteur) ou la glycérine (Hesse).

Les sels de cinchonidine sont peut-être ceux qui cristallisent le plus facilement de tous ceux qu'on prépare avec les alcalis des quinquinas.

Nous ne décrirons pas les autres alcaloïdes, nous bornant à rassembler sous forme dichotomique, dans le tableau ci-dessous, les principales caractéristiques qui servent à les distinguer.

(1) Avec la même réserve par conséquent que pour la formule de la cinchonine elle-même, laquelle n'est pas peut-être fixée d'une manière définitive.

1° { *Cristallisant hydratés :* Quinine, Quinidine, Cusconine, Paytine (?)
— *non hydratés :* Cinchonine, Cinchonidine, Quinamine, Aricine.

2° { Lévogyres : Quinine, Cinchonidine, cusconine, paytine (?), Aricine.
Dextrogyres : Cinchonine, Quinidine. Quinamine, Alcaloïdes amorphes.

3° { Très solubles dans l'éther : Quinine, Quinidine, Quinamine, Paytine (?) Alcaloïdes, amorphes.
Peu soluble : Cinchonidine.
Insoluble : Cinchonine.

4° { Fluorescentes en solution : Quinine, Quinidine.
Non fluorescentes : Cinchonine, Cinchonidine, Quinamine.

5° { Coloration verte (Thalléioquine).
Par le chlore et l'ammoniaque : Quinine, Quinidine, Quinicine.
Pas de coloration verte : Cinchonine, Cinchonidine, Cinchonicine, Quinamine.

La constitution des alcalis du quinquina est encore mal connue. Les dérivés par oxydation ont été principalement étudiés, mais les résultats actuellement acquis ne forment pas encore d'ensemble théorique suffisant pour être résumé utilement ici.

En dehors des alcaloïdes, on rencontre dans les quinquinas quelques substances neutres ou acides, importantes à divers points de vue.

Acide quinique. — $C^{14} H^{12} O^{12}$. Il entre dans la composition du *Sel essentiel de La Garaye*, découvert en 1746, et qui n'est autre chose que du quinate de calcium.

L'acide quinique étudié en 1790, par Hoffmann, a été analysé par Liebig, en 1830, auquel on doit la formule actuelle. C'est un acide monobasique et polyatomique. Il est lévogyre et fond vers 160°. L'acide quinique, sous l'influence des agents oxydants, ou de la chaleur seule, fournit de l'oxyde de carbone et différents corps aromatiques parmi lesquels on a signalé l'hydroquinone $C^{12} H^{6} O^{4}$ et la quinone $C^{12} H^{4} O^{4}$, mais ce n'est pas, comme on l'a dit, une réaction caractéristique spéciale à l'acide quinique, puisque d'autres corps la présentent également et même avec un plus grand degré de netteté.

L'*acide cinchotannique* est amorphe, hygroscopique, soluble dans l'eau, l'alcool et l'éther. Il précipite en vert les sels ferriques. Les alcalis le font virer au rouge en le changeant en *rouge de quinquina* et glucose. Par distillation sèche, il donne de la pyrocatéchine.

Quinovine. — $C^{60} H^{48} O^{26}$ ou *amer quinique.* On l'a extraite d'autres plantes, notamment par le dédoublement de la *caïncine* ou celui de la saponine.

C'est une substance amorphe, résineuse, d'une amertume très-marquée.

L'acide chlorhydrique la dédouble en mannitane et *acide quinovique* $C^{46} H^{38} O^{8}$.

La quinovine et l'acide quinovique sont dextrogyres.

Essai des Quinquinas. — Connaissant les propriétés et les réactions des alcalis des quinquinas, nous pouvons maintenant aborder sans difficultés la question si importante de l'essai des écorces, opération devenue de jour en jour plus importante pour ne pas dire indispensable.

L'examen microscopique, ainsi que nous l'avons dit (p. 319) peut faire connaître si une écorce donnée provient ou non d'un *Cinchona*. C'est déjà un premier point. On peut aussi chauffer avec précaution dans un tube

fermé par un bout les fragment de l'écorce qu'on présume contenir un des alcaloïdes caractéristiques.

Dans ce cas il y aura production de vapeurs rouges très-intenses (Grahe, Guichard, etc).

Les essais préliminaires diront donc si l'on se trouve en présence d'une écorce de quinquina, mais la valeur comparative ne peut se déduire que d'un dosage des principaux alcaloïdes.

Pour arriver à ce résultat on a proposé un grand nombre de procédés. Dans la plupart on se propose de doser seulement la quinine. Les méthodes récentes, celle de M. de Vrij en particulier, séparent et dosent à la fois les principaux alcaloïdes.

Un premier mode opératoire consiste à soumettre une quantité notable, deux kilogrammes d'écorces, par exemple, au procédé choisi pour préparer le sulfate de quinine.

Industriellement c'est là l'essai définitif, mais il existe des méthodes *quinimétriques* plus expéditives qui peuvent fournir sur de petites quantités de substance des indications très-rapprochées de la vérité.

Il en est deux principalement, qui présentent de réels avantages et auxquelles on s'adresse fréquemment pour le dosage rapide de la quinine. L'une est de Glenard et Guillermond, c'est la plus anciennement connue. La seconde est due à Carles (de Bordeaux).

Nous en indiquerons seulement le principe. Dans toutes les deux on déplace les alcaloïdes par la chaux hydratée que l'on mélange intimement avec la poudre de quinquina.

Dans le procédé de Glenard et Guillermond on opère au moyen d'un appareil particulier désigné par les auteurs sous le nom de *quinimètre*.

L'épuisement se fait au moyen de l'éther qui dissout la quinine (et sans doute aussi un peu de quinidine, ce qui explique pourquoi les chiffres sont toujours un peu forts). La quinine en solution est ensuite dosée par une opération alcalimétrique.

Dix grammes de quinquina suffisent pour pratiquer l'essai.

Pour le *procédé de Carles* il n'est pas nécessaire de recourir à un appareil spécial, et 20 grammes d'écorce de quinquina finement pulvérisée suffisent pour faire le dosage. On mêle intimement cette poudre dans un mortier avec 8 grammes de chaux éteinte, délayée dans 35 grammes d'eau. Ce mélange est mis sur une assiette et séché à l'air libre ou au bain-marie. Lorsque toute l'humidité est partie, on tasse légèrement dans une allonge et on y verse par affusions répétées environ 150 grammes de chloroforme. On déplace celui qui adhère à la poudre par un peu d'eau, puis on laisse évaporer le chloroforme en portant au bain-marie la capsule qui le contient. On reprend ensuite le résidu à froid et à plusieurs reprises avec de l'acide sulfurique 1/10; on filtre; les matières résineuses restent et la liqueur passe incolore : on fait bouillir, puis on ajoute au moment de l'ébullition assez d'ammoniaque pour que la liqueur reste à peine acide. Tout le sulfate de quinine formé se dépose alors à l'état cristallisé. Il ne reste plus qu'à recueillir le précipité et à le peser. Les autres alcaloïdes

restent dans les eaux mères d'où l'on peut les retirer par précipitation.

Ce procédé réussit surtout quand la proportion de quinine dépasse celle de la cinchonine.

Il est bien entendu que l'épuisement par le chloroforme doit être surveillé de près, et qu'il convient même de vérifier que le résidu calcaire est exempt de quinine.

Il existe encore un certain nombre de procédés d'un usage moins fréquent, celui de M. Berthelot, par exemple; mais comme il s'agit toujours de la quinine seule, nous ne croyons pas urgent de les décrire ici.

Procédé de de Vrij. — Ce procédé est une véritable méthode analytique à la fois qualitative et quantitative. Il fournit les renseignements les plus complets. Aussi, toutes les fois qu'on le peut, doit-on lui donner la préférence.

On prend 100 grammes d'écorce réduite en poudre fine, on y ajoute 25 grammes de chaux éteinte et délayée dans un peu d'eau, on incorpore soigneusement la poudre dans le liquide, on dessèche ensuite au bain-marie et on pulvérise à nouveau.

Cette matière est épuisée à chaud par l'alcool à 94°, employé à plusieurs reprises dans un appareil à reflux. Deux litres d'alcool sont plus que suffisants pour épuiser la substance.

On laisse refroidir, on décante la liqueur claire et on lave le marc avec 500 grammes environ d'alcool chaud.

Les liqueurs alcooliques réunies contiennent la totalité des alcaloïdes avec un peu de matière colorante et de quinovate de chaux. On ajoute alors de l'acide sulfurique jusqu'à réaction acide très-légère. Les alcaloïdes passent à l'état de sulfates, l'acide quinovique et le sulfate de chaux se précipitent, on les sépare par filtration. On se débarrasse alors, par distillation, de la majeure partie de l'alcool, de manière à réduire la liqueur à 300 centimètres cubes à peu près, et l'on termine dans une capsule.

Quand l'alcool est totalement évaporé, on laisse refroidir. Les matières autres que les sels d'alcaloïdes se déposent. On filtre à froid et on lave le filtre à l'eau acide tant que le liquide qui passe précipite à blanc par l'addition de soude caustique.

On a ainsi en solution acide tous les alcaloïdes, on les précipite par un léger excès de soude caustique. Le précipité, blanchâtre et floconneux, est recueilli sur un filtre et lavé jusqu'à ce que les eaux de lavage acquièrent une légère amertume. On s'arrête à ce moment, on sèche avec précaution et l'on pèse les *alcaloïdes mixtes* qu'il s'agit maintenant de séparer.

On épuise d'abord à froid par l'éther (10 parties) qui dissout la *quinine* et les *alcaloïdes amorphes* (on sait que de Vrij les désigne collectivement sous le nom de *quinoïdine*). La quinine est ensuite isolée à l'état de sulfate d'iodoquinine ou hérapathite, comme il est dit à la page 329. Cent grammes d'hérapathite représentent 55 grammes de quinine sensiblement. La différence donne la quinoïdine qui peut aussi se doser directement dans les résidus de la précipitation de l'hérapathite.

La partie demeurée insoluble dans l'éther comprend la *cinchonine*, la *quinidine* et la *cinchonidine*. On les délaye dans 40 parties d'eau chaude et on ajoute strictement la quantité d'acide sulfurique nécessaire pour dissoudre. La liqueur doit rester légèrement alcaline. Une solution concentrée de tartrate neutre de soude précipite alors la *cinchonidine*. On peut aussi employer le sel de Seignette. 100 grammes du précipité sec équivalent à 80 gr. 40 de cinchonidine.

Les eaux mères sont additionnées d'iodure de potassium en léger excès. L'agitation détermine la séparation de l'*iodhydrate de quinidine* sous forme de précipité grenu, cristallin. On le recueille, on le pèse, il contient 71,80 pour cent de *quinidine*.

On termine en précipitant par la soude caustique les dernières eaux mères qui ne retiennent plus que la *cinchonine*.

Tel est, en abrégé, ce procédé des plus remarquables.

On en a encore proposé d'autres, basés sur des données différentes, telles, par exemple, que le pouvoir rotatoire. Ils peuvent, dans certains cas, fournir des renseignements utilisables, mais aucun, dans son ensemble, ne peut être comparé à celui de M. de Vrij.

Ce serait ici le cas de rassembler comparativement les données analytiques faisant connaître la richesse en alcaloïdes des différents quinquinas.

On trouvera les chiffres concernant les principales variétés dans les tableaux des page 318 et 325 auxquels il convient de se reporter à cet égard.

Formes pharmaceutiques. — La première question à résoudre, quand il s'agit des préparations officinales du quinquina, consiste à faire choix de l'espèce. Le Codex de 1866, guidé en cela par les difficultés que l'on rencontrait à cette époque pour se procurer de bon quinquina gris, tandis que le Calisaya se présentait en abondance, avait donné la préférence à ce dernier. Depuis, les choses ont bien changé. Le Calisaya et, en général, les bons quinquinas jaunes ont presque disparu, et il n'est pas rare de rencontrer dans le commerce des quinquinas jaunes qui ne contiennent pas de quinine, et même presque pas des autres alcaloïdes.

S'en tenir à la lettre, dans ce cas, et employer de tels quinquinas jaunes conduirait à des préparations en quelque sorte illusoires. L'analyse des écorces est donc indispensable à effectuer pour se rendre compte de leur valeur, et il est à souhaiter que le nouveau Codex pose à cet égard une limite inférieure comme teneur en alcaloïdes, au-dessous de laquelle il ne sera pas permis de descendre. Quant au chiffre de 35 à 40 pour 1000 en sulfate de quinine, il ne se rencontre guère que dans des écorces les moins propres à l'usage pharmaceutique (pitayo), ou dans quelques échantillons qui sont enlevés pour la fabrication du sulfate de quinine. Au surplus, les quinquinas gris paraissent avoir été l'objet d'une proscription trop sévère, et il est des cas où leur emploi donne de meilleurs résultats que ceux qu'on a obtenus avec le quinquina jaune, même des meilleures sortes. Soubeiran avait, dès longtemps, insisté sur ce point. C'est au médecin à se bien pénétrer en pareil cas des propriétés diverses

qui résultent, pour les quinquinas, de leur composition chimique et de la prédominance relative de la quinine, de la cinchonine, des matières astringentes et extractives.

A côté de la teneur en alcaloïdes des quinquinas du Nouveau Monde inscrite p. 518, il faut placer les résultats fournis par les *quinquinas de culture* dont les analyses mettent en lumière la remarquable valeur.

Il paraît également urgent de supprimer la désignation de *quinquina gris Huanuco*, qui n'est autre chose qu'un lieu de provenance, et de cesser de considérer le *Cinchona micrantha* comme produisant seul les bons quinquinas gris, puisque le *Cinchona officinalis* en particulier en fournit dont la qualité est supérieure.

Il y a donc en somme plusieurs choses à reprendre, et nous avons l'espoir que le Codex qui se prépare mettra bon ordre dans cette question si délicate.

Voici maintenant un aperçu des préparations officinales du quinquina, telles qu'elles figurent au Codex de 1866.

Poudre de quinquina. — Quand l'écorce est verruqueuse et chargée de lichens, on procède à un raclage préalable (Henry et Guibourt), après quoi on pulvérise sans résidu et l'on mélange intimement le produit.

Tisane de quinquina. — On peut la préparer par macération, infusion ou décoction.

La macération contient fort peu d'alcaloïdes, les sels de l'acide quinique se dissolvent presque seuls, les combinaisons du rouge cinchonique, si riches en alcaloïdes, demeurent insolubles.

L'infusion est plus chargée, c'est elle que le Codex prescrit de préparer en prenant 20 grammes d'écorce concassée, et filtrant.

La décoction est cependant plus riche en principes de toute nature, mais elle se trouble à froid. Il faut donc désigner avec soin le mode opératoire auquel on veut avoir recours.

Extraits de quinquina. — Il y en a de plusieurs espèces. Et d'abord il faut distinguer les extraits *alcooliques* des extraits *aqueux*.

Les extraits alcooliques des trois variétés de quinquina s'obtiennent uniformément par déplacement au moyen de l'alcool à 60°.

L'extrait de quinquina gris, ainsi obtenu, est tonique; celui de calisaya est fébrifuge. L'extrait de quinquina rouge est à la fois tonique et fébrifuge.

Ces préparations sont moins usitées que les suivantes.

Extraits aqueux. — Il y en a quatre d'inscrits au Codex : 1° l'*extrait de quinquina* ou extrait de quinquina gris par infusion ; 2° l'*extrait sec de quinquina* ; 3° et 4° les *Extraits aqueux de quinquina calisaya* et de *quinquina rouge*.

L'extrait de quinquina se prépare de la manière suivante :

Quinquina gris	1000
Eau distillée bouillante	12000

« Réduisez le quinquina en poudre grossière, faites infuser pendant vingt-quatre heures dans les deux tiers de l'eau ; remuez de temps en temps. Passez le liquide à travers une toile, laissez

déposer; versez sur le marc le tiers d'eau restant. Concentrez au bain-marie la première infusion; ajoutez la seconde après l'avoir réduite séparément à l'état sirupeux et évaporez jusqu'à consistance d'extrait mou. »

Si l'on pousse l'évaporation à son terme en étalant l'extrait sirupeux sur des assiettes qu'on met ensuite à l'étuve, on obtient l'*extrait sec de quinquina* aussi appelé *Sel essentiel de La Garaye*. Dénomination qu'il convient d'abandonner, puisqu'elle fait double emploi (*Voy.* p. 333).

En moyenne le quinquina gris fournit 180 grammes par kilogramme d'extrait aqueux.

Avec les quinquinas jaune et rouge le Codex modifie le manuel. On procède d'abord par déplacement au moyen de l'alcool à 60°, comme pour l'extrait alcoolique. Mais, quand on a distillé l'alcool, on verse sur le résidu autant d'eau froide qu'on a employé de quinquina jaune ou rouge, on laisse douze heures en repos, on filtre et on évapore en consistance pilulaire.

On obtient ainsi, par kilogramme de calisaya, 195 grammes environ de produit.

Cette manipulation, très-bonne d'ailleurs, n'est autre que celle qui a été proposée par Soubeiran pour l'*extrait mou de quinquina*. Seulement dans ce cas elle s'appliquait au quinquina gris.

La préparation des extraits de quinquina par les différents procédés a été l'objet d'un travail remarquable dû à Blondeau. Il résulte de ces recherches : 1° que tous les extraits aqueux de quinquina sont simplement toniques et contiennent fort peu d'alcaloïdes (2 pour cent, si c'est le quinquina gris, 6 pour cent avec le jaune). D'autre part la décoction donne plus d'extrait que l'infusion, mais, comme le produit contient plus de substances insolubles, la préférence doit être acquise au mode opératoire par infusion. Toutefois l'extrait de Soubeiran par la méthode mixte à l'eau et l'alcool paraît encore supérieur.

Teinture de quinquina. — Le Codex la prépare par lixiviation pour les trois sortes de quinquina, et au moyen de cinq parties d'alcool à 60°.

Pour le quinquina gris, quatre parties pourraient suffire (Personne). Le quinquina rouge exige au moins cinq parties pour être épuisé.

Quant au quinquina jaune, plusieurs pharmacologistes actuels sont, comme Soubeiran, d'avis que l'alcool à 80° convient mieux pour enlever les alcaloïdes qui existent en proportion considérable dans le calisaya.

La *résine de quinquina*, aujourd'hui peu usitée, s'obtenait par épuisement alcoolique du quinquina jaune, distillation de l'alcool et précipitation du résidu par l'eau. C'est un fébrifuge comparable au sulfate de quinine en l'employant à dose quadruple de ce dernier.

Sirop de quinquina (Codex) :

Quinquina calisaya (poudre grossière)	100
Alcool à 30°	1000
Eau	Q. s.
Sucre blanc.	1000

« Traitez le quinquina par déplacement, par l'alcool d'abord, ensuite par l'eau de manière à obte-

nir 1000 grammes de colature. Distillez au bain-marie pour retirer l'alcool; laissez refroidir et filtrez en recevant la liqueur sur le sucre concassé. Achevez à une douce chaleur, de manière à obtenir 1525 grammes de produit. »

Une cuillerée contient environ 12 centigrammes d'alcaloïdes.

Si l'on opère sur le quinquina gris, on double la proportion d'écorce. Le sirop ne contient plus alors que 3 centigrammes au plus d'alcaloïdes par cuillerée.

Dans les hôpitaux on prépare encore le sirop de quinquina par décoction, comme le prescrivait le Codex de 1837. Dans ce cas le produit est trouble et non limpide comme le précédent.

Le Codex donne aussi la formule du *sirop de quinquina au vin* préparé avec :

Extrait mou de quinquina calisaya	1
Vin de Malaga	45
Sucre blanc	56

On double la dose d'extrait, s'il s'agit du quinquina gris.

Enfin on obtient le *sirop de quinquina ferrugineux* en ajoutant au précédent 10 grammes pour mille de citrate de fer ammoniacal.

Vin de quinquina (Codex) :

Quinquina calisaya	30
Alcool à 60°	60
Vin rouge	1000

Concassez le quinquina, versez l'alcool dessus, laissez en contact dans un vase fermé pendant 24 heures, ajoutez le vin, faites macérer pendant 10 jours en agitant de temps en temps. Passez avec expression et filtrez.

Pour le quina gris, on double la quantité. Pour les vins alcooliques (Madère, Malaga, etc.), on supprime l'alcool.

D'après Garot, les deux tiers des alcaloïdes contenus dans l'écorce entrent en solution dans le vin, ce qui correspond à 50 milligrammes par 50 grammes pour le calisaya.

Les vins rouges se décolorent sensiblement au contact du quinquina. Soubeiran compare le phénomène à une véritable teinture dans laquelle le tissu est représenté par la fibre de l'écorce, la matière colorante par le rouge cinchonique et le mordant par le tartre des vins.

Le Codex contient aussi une formule de *vin de quinquina ferrugineux* préparé en ajoutant au vin de quinquina gris 5 grammes pour 1000 de citrate de fer ammoniacal.

Une première remarque, qui s'applique à toutes ces préparations officinales du quinquina, c'est qu'il n'y en a pas une seule qui utilise la totalité des principes actifs. Et la fraction utilisée est le plus souvent voisine du tiers ou même du quart seulement, ainsi qu'il est facile de le constater par l'analyse du résidu.

Cette observation avait conduit les anciens pharmacologistes à proposer des préparations basées sur un principe différent.

Il y a cinquante ans déjà que Delondre avait eu l'idée de réunir sous un petit volume la majeure partie des principes actifs du quinquina.

Il se proposait d'abord, par un traitement effectué sur les lieux

d'origine, d'éviter le transport toujours difficile et coûteux des écorces, qu'on eût ainsi épuisées sur place. Cette tentative demeura infructueuse. Plus tard, l'abandon de la cinchonine, délaissée au profit de la quinine, lui suggéra l'idée d'associer les écorces préalablement analysées, de manière à présenter deux parties de quinine pour une de cinchonine, proportions signalées dans les meilleures écorces fébrifuges. On incorpore de l'hydrate de chaux en quantité suffisante et on épuise la matière par l'alcool. Le résidu de l'évaporation est le *quinium* dont on a essayé de vulgariser l'emploi principalement sous forme de vin.

Le quinium contient donc, avec les substances résineuses, la presque totalité des alcalis du quinquina, mais il est privé de toutes les matières extractives. Son emploi, comme on sait, ne s'est jamais généralisé. Malgré sa grande valeur fébrifuge, on lui préfère le sulfate de quinine.

Un autre produit, débarrassé des produits résinoïdes et réduit aux seuls alcaloïdes, qu'il réunit en totalité, est le *quinetum* de M. de Vrij. On peut le préparer en mêlant intimement au quinquina pulvérisé la moitié de son poids d'hydrate de chaux et épuisant par l'alcool fort dans un appareil à déplacement. L'alcool étant chassé par la distillation, on acidifie la liqueur par une quantité d'acide sulfurique suffisante pour tout dissoudre, on filtre et on précipite par la soude caustique. Le précipité lavé et séché est le *quinetum*. Dans ces conditions, il est blanc, teinté de jaune et de gris, sa structure est spongieuse, sa saveur est celle du quinquina lui-même.

Le rendement, qui pourrait servir d'échelle pour l'évaluation des produits, varie de 15 pour 1000 dans les espèces médiocres à 80 et 90 pour 1000 dans les bonnes sortes.

Les pharmacologistes se sont, comme on voit, préoccupés d'utiliser plus complétement les principes contenus dans le quinquina.

On a également essayé de modifier dans ce sens les préparations officinales et, à cet égard, ce qu'on a proposé consiste surtout à augmenter la proportion d'alcool, ce qui conduit principalement à obtenir une amertume plus prononcée, sans épuiser l'écorce de ses alcaloïdes. Dans ces temps derniers, M. Marais a proposé de rassembler dans une même préparation extractive l'extrait aqueux du quinquina et le quinetum de M. de Vrij. On obtient ainsi une substance dosée, représentant les principes actifs de quatre fois son poids de quinquina et entièrement soluble dans une petite quantité d'alcool à 60°; ce qui permet de l'introduire extemporanément et avec la plus grande facilité dans les diverses préparations officinales ou magistrales. On utiliserait de la sorte la totalité des alcaloïdes et de la matière extractive. C'est là une proposition à prendre en sérieuse considération et à soumettre au contrôle de l'expérience.

Elle aurait au moins pour avantage d'éviter les pertes représentées par les résidus des préparations actuelles, ce qui se traduirait, pour conserver l'équivalence, par une diminution dans les doses de quinquina employé.

LAUBERT, Mémoire pour servir à l'histoire des différentes espèces de quinquina (*Bull. de pharmacie*, Paris, 1810). — Recherches bot. chim. et pharm. sur le quinquina (*Journ. de méd., de chirurgie et de pharm. milit.*, 1816).

Pelletier et Caventou, Recherches chimiques sur les quinquinas (*Journ. de pharmacie*, t. VII, février 1821). — Examen chimique de l'écorce kina-nova (*Id.*, mars 1821).
Lambert, An Illustration of the Genus Cinchona, London, 1821.
Pelletier (J.), Sur la cristallisation de la quinine et sur sa présence dans les décoctions et les extraits aqueux de quinquina (*Journ. de pharmacie*, t. XI, p. 249), 1825.
Bergen (H. von), Versuch einer Monographie der China. Hamburg, 1826, in-4, 348 p., 8 tab. col.
Mérat et De Lens, Dict. univ. de mat. méd. et de thérap. gén., Paris, 1833, t. V, p. 594 à 656; ind. bibliographiques très-nombreuses.
Calvert (F.-C.), Extraction de la quinine et de la cinchonine (*Journ. de pharmacie*, t. II, p. 388), 3e série, novembre 1842.
Van Heyningen, Recherches sur la chinoïdine (*Journ. de pharmacie*, 1849, t. XVI, p. 280).
Weddell, Histoire naturelle des Quinquinas, Paris, 1849, in-folio avec 32 pl.
Guibourt, Hist. nat. des drogues, 5e édit., 1851; 7e édit. par G. Planchon, 1876, t. III.
Leers, Sur la composit. de la quinidine (*Annalen der Chemie und Pharmacie*, Band VI, p. 147 et *Journ. de pharm.*, 3e série, 1852, t. XXII, p. 239).
Rabourdin (d'Orléans), Essai des quinquinas par le chloroforme (*Journ. de pharm.*, 3e série, 1851, t. XIX). — Nouveau procédé d'extract. de la quinine et dosage des alcaloïdes du quinquina (*Journ. de pharm.*, 3e série, 1861, t. XXXIX, p. 408).
Bussy et Guibourt, Quinidine (*Journ. de pharm.*, 3e série, décembre 1852, t. XXII, p. 401).
Riegel, Sur l'essai des quinquinas (*Archiv der Pharmacie*, 2e série, Band LXX, p. 162, et *Journ. de pharm.*, 3e série, 1852, t. XXII, p. 317).
Pasteur, Note sur la quinidine (*Comptes rendus de l'Acad. des Sc.*, t. XXXVI, 1853; *Journ. de pharm. et de chimie*, 3e série, 1853, t. XXIII, p. 123). — Recherches sur les alcaloïdes des quinquinas (*Comptes rendus de l'Acad. des Sc.*, 25 juillet 1853, t. XXXVII, p. 110).
Langlois, Action de l'acide carbonique sur la quinine et la cinchonine; format. de carbonate de quinine cristallisé (*Comptes rendus de l'Acad. des Sc.*, 7 nov. 1853, t. XXXVII, p. 727).
Delondre et Bouchardat, Quinologie, Paris, 1854.
Reichhardt (E.), Bestandtheile der Chinarinde. Braunschweig, 1855.
Vriese (W.-H. de), De Kinaboom nit Zuid America overgebragt naar Java Gravenhage, 1855, in-8, 122 p.
Reichel (C.-F.), Chinarinde und deven Bestandtheile, Leipzig, 1856.
Vry (de), Recherches sur les alcaloïdes des quinquinas et sur leurs combinaisons salines (*Journ. de pharm. et de chimie*, 3e série, 1857, t. XXXI, p. 183). — Sur la quinine (*Journ. de pharm.*, 1874, 4e série, t. XX, p. 29). — Extraction de la quinamine du cinchona succirubra, *Journ. de pharm.*, 1877, 4e série, t. XXVI). Contribution à l'étude des quinquinas (*Journ. de pharm.*, 1879, t. XXX, p. 221.)
Grahe (F.), Die Chinarinden, Kasan, 1857, in-8, 156 pages, 4 pl. (en russe).
Batka, Sur le quinio ou quinine brute (*Chem. Centralblatt*, 1859, n° 58, p. 913, et *Journ. de pharm.*, février 1860).
Klotzsch (J.-F.), Die (Abstammung der im Handel vorkommenden Chinarinde(*Abhandlungen der Akademie*, Berlin, 1857).
Karsten (H.), Medicinische Chinarinden neu Granada's, Berlin, 1858, in-8, 71 p., 2 planches, Schneider.
Glenard et Guilliermond, Quinimétrie ou méthode nouvelle pour doser la quinine dans les quinquinas (*Journ. de pharmacie*, 1860, t. XXXVII, p. 5, et 1861, t. XXXVIII, p. 40).
Fleury (Armand de), De l'urate de quinine (*Monit. des sc. méd. et pharm.*, 17 janvier 1860, et *Journ. de pharmacie*, février 1860, t. XXXVII, p. 139).
Mac Ivor, Cultivation the medicinal of Cinchonae (in India), Madras, 1863, in-8.
Planchon (Gust.), Des quinquinas, thèse, 1864, — in Guibourt, Hist. nat. des drogues simples, Paris, 1869, t. III. — *Dict. encyclop. des sc. méd.*, 3e série, t. I, art. Quinquina. — *Journ. de pharm.*, 1879 et 1880.
Phœbus (Philipp), Die Delondre Bouchardatschen Chinarinden Giessen, 1864, grand in-8, 75 p., 1 planche., Ricker.
Berg (Otto), Die China Rinde der pharmacognostischen Sammlung zu Berlin. Berlin, 1865, in-4, 48 p., 10 pl., Gärtner.
Rampon, Ann. de thérap. de Bouchardat, Paris, 1866.
Weddell, Sur la culture des quinquinas (*Actes du congrès internat. de botan.*, 1867).
Soubeiran (L.) et Delondre, De l'introduction et de l'acclimatation des Cinchonas dans les Indes néerlandaises et dans les Indes britanniques (*Bull. de la Soc. d'acclimatation*, Paris, 1867-1868).
Vogl (Aug.), Die Chinarinden des Wiener Grosshandels und der Wiener Sammlungen mikroskopisch untersucht und beschrieben, Wien, 1867, in-8°, Gerold.

HARDY (Aug.), Note sur la culture du quinquina en Algérie (*Bull. de la Société d'acclimatation*, août 1868).

VAN GORKOM, Die Chinacultur auf Java aus dem hollandischen übertragen von C. Hasskarl, Leipzig, 1869, in-8, 61 p. Engelmann. — The Cultivation of the Cinchonas or Peruvian Bark Trees in Java with notes by Hasskarl translated from the German by Howard, London, 1870.

CARLES (de Bordeaux), Etudes sur les quinquinas, thèse présentée à l'École supérieure de pharmacie de Paris, 1871. — Répartition des alcaloïdes dans les quinquinas, Association française pour l'avancement des sciences, séance du 12 septembre 1872, Bordeaux, 1873, et tirage à part. — Nouvelle espèce d'écorce de quinquina cultivé (*Bull. de la Soc. de pharm. de Bordeaux*, et *Journ. de pharm.*, Paris, 1880, t. I, p. 333).

HAGER, Nouvelle méthode pour déterminer la quantité d'alcaloïdes dans les écorces de quinquina (*Jour. de pharm. et de chimie*. 4e série, 1871. t. XIII, p. 314).

HESSE (O.), Sur la quinamine (Deutsche chemische Gesellschaft; *Journ. de pharm.*, 1872, t. XVI, p. 232). — Sur le sulfate de quinidine ou conquinine (conchinine), *Neues Repertorium für Pharmacie*, 1875, p. 344. — Sur le quinquina calisaya de Java et sur la quinidine, (*Journ. de pharm.*, 1876, t. XXIII, p. 121).

TRIANA, Nouvelles études sur les quinquinas, Paris, 1872, in-folio avec pl.

LEMOINE (E.), Note sur un faux quinquina rouge (*Arch. de méd. nav.*, 1873, t. XIX, p. 221).

REGNAULD, Sur quelques propriétés physiques de la quinine (*Journ. de pharm.*, 4e série, 1875, t. XXI, p. 8).

CAVENTOU (E.), *Dictionn. de chimie* de Wurtz, Paris, 1876, t. II, art. Quinine, Quinine (Acide), Quinquinas.

Congrès internat. de botan. et d'hortic. d'Amsterdam, analysé par Planchon (*Journ. de pharm.*, 1877, t. XXVI, p. 152).

WEDDELL, Sur l'avantage qu'il y aurait à remplacer la quinine par la cinchonidine. Propriétés fébrifuges de cinchonidine (*Comptes rendus de l'Acad. des Sciences*, 1872, janv. 1877, t. LXXXIV, p. 168).

PASTEUR, Note au sujet d'une communic. de Weddell concernant l'avantage qu'il y aurait à remplacer la quinine par la cinchonidine (*Comptes rendus de l'Acad. Sc.*, 1877, t. LXXXIV, p. 577, et *Journ. de pharm.* 4e série, 1877, t. XXV).

CRÉCY, Etude sur la détermination des quinquinas dits Guayaquil, thèse de l'Ecole de pharmacie de Paris, 1879, avec planches.

TROUETTE, Introduction et acclimatation des quinquinas à l'Ile de la Réunion, thèse de l'École de pharmacie de Paris, 1879.

JUNGFLEISCH, Alcalis des quinquinas (*Journ. de pharmacie*, 1879 et 1880).

VINSON, Sur les plantations de quinquina établies à l'Ile de la Réunion (*Journ. de pharm.*, 1880, t. II, p. 453.

L. PRUNIER.

3943. — Imprimerie A. Lahure, 9, rue de Fleurus, Paris

BEAUDOIN (Fr.), **De quelques troubles mécaniques de la circulation du sang dans les maladies du cœur et dans la compression des vaisseaux**, 1881, in-8, avec pl. . . . . 2 fr. 50

BENAKY, **Du Kératocone** et de sa correction par les verres coniques, 1881, gr. in-8. . . . . 2 fr.

L'Œuvre de CLAUDE BERNARD, introduction par Mathias Duval, notices par E. Renan, Paul Bert et Armand Moreau. Table alphabétique et analytique des Œuvres complètes de Claude Bernard par le Dr Roger de la Coudraie. Bibliographie des travaux scientifiques, mémoires, lectures et communications aux académies et sociétés savantes. 1880. 1 vol. in-8, avec un portrait de Claude Bernard. 7 fr.

CHRETIEN (H.), **Nouveaux éléments de médecine opératoire**, 1881, in-18, 528 pag. et 184 figures intercalées dans le texte . . . . 6 fr.

DUBAR, **Des tubercules de la mamelle**, 1881, in-8, 115 pag. et 3 pl. lithographiées . . . . 3 fr. 50

DUBRISAY, **Conservation des substances alimentaires par l'acide salicyque**. 1881, in-8, 22 pag. . . . . 1 fr.

ELOUI, **Recherches histologiques sur le tissu connectif de la cornée des animaux vertébrés**, 1 vol. gr. in-8, 140 pag. avec 6 pl. chromolithographiées . . . . 6 fr.

EUSTACHE (G.), **Manuel pratique des maladies des femmes**. Médecine et chirurgie, 1881, in-18, 748 pag. . . . . 8 fr.

FERRAND (J.J.), **Contribution à l'étude des hernies latérales de l'abdomen** (Laparocèle), 1881. gr. in-8. 81 pag . . . . 2 fr.

FONSSAGRIVES, **Hygiène alimentaire des malades, des convalescents et des valétudinaires** ou du régime envisagé comme moyen thérapeutique *Troisième édition*. 1881, in-8, 638 pag. . . . . 9 fr.

JEANNEL, **L'infection purulente ou pyohémie**, 1 vol. in-8 de 500 p. 7 fr.

LAVERAN (A.), **Nature parasitaire des accidents de l'impaludisme**, description d'un nouveau parasite trouvé dans le sang des malades atteints de fièvre palustre, 1881, in-8 de 101 pag. 2 pl. . . . . 3 fr. 50

MALTRAIT, **Contribution à l'étude des traumatismes de la vessie**, 1881, gr. in-8 . . . . 3 fr. 50

MARTIN (F.), **Les Cimetières et la crémation**, étude historique et critique, 1881, gr. in-8, 185 pag. . . . . 5 fr.

MARVAUD (A.), **Le sommeil et l'insomnie**, étude physiologique, clinique et thérapeutique, 1881, in-8, 137 pag. . . . . 3 fr. 50

MILLER, **Transport des blessés à bord des navires**, 1881, in-8, avec 7 planches . . . . 2 fr.

ROUSSEL (A.), **De la syphilis tertiaire** dans la seconde enfance et chez les adolescents, 1881, grand in-8, 253 pag. . . . . 4 fr. 50

SEMMOLA (M.), **Médecine vieille et médecine nouvelle**, introduction au cours de thérapeutique, 1881, in-8, 109 pag. . . . . 2 fr. 50

TARDIEU (A.), **Etude médico-légale sur l'avortement**, 4e *édition*. 1881, VIII-290 pages . . . . 4 fr.

PARIS, IMPRIMERIE A. LAHURE, RUE DE FLEURUS, 9.

